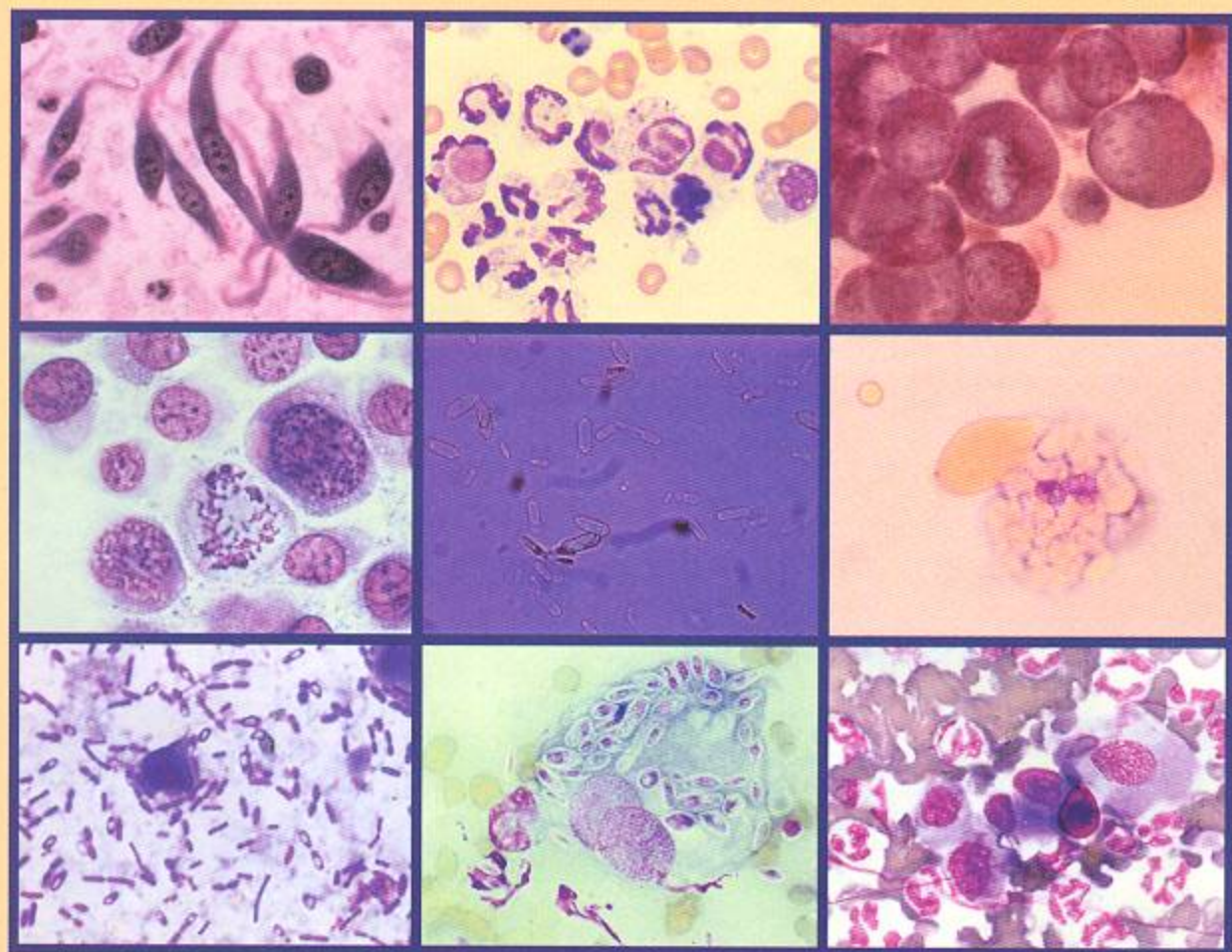


ПРАКТИКА ВЕТЕРИНАРНОГО ВРАЧА

М. Уиллард • Г. Тведтен • Г. Торнвальд

**ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА
В КЛИНИКЕ МЕЛКИХ
ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ**



«АКВАРИУМ»

Содержание

Предисловие к изданию на русском языке . . .	6	10. Нарушения аккумуляции жидкости в организме . . .	235
Авторы . . .	8	<i>Шарон А. Кентер</i>	
От авторов . . .	10	11. Нарушения дыхательной системы . . .	258
Условные сокращения, принятые в книге . . .	11	<i>Нэд Ф. Куэн,</i>	
1. Общие концепции лабораторной диагностики . . .	13	<i>Грант Г. Торнвальд</i>	
<i>Гарольд Тведтен</i>		12. Иммунологические расстройства и нарушение содержания белка в плазме . . .	278
2. Общий анализ крови и исследование костного мозга: комментарии . . .	23	<i>Линда Л. Верниер,</i>	
<i>Гарольд Тведтен,</i>		<i>Грант Г. Торнвальд</i>	
<i>Дуглас Вейсс</i>		13. Нарушения репродуктивной системы . . .	298
3. Эритроцитные нарушения . . .	43	<i>Чери А. Джонсон</i>	
<i>Гарольд Тведтен,</i>		14. Неврологические расстройства . . .	314
<i>Дуглас Вейсс</i>		<i>Джоан Парент</i>	
Цветные препараты . . .	I—VI	15. Микробиологические исследования и инфекционные заболевания . . .	325
4. Лейкоцитные нарушения . . .	65	<i>Майкл Р. Лаппин,</i>	
<i>Кеннет С. Латимер,</i>		<i>Грант Г. Торнвальд</i>	
<i>Гарольд Тведтен</i>		16. Цитологическое исследование неопластических образований и очага воспаления . . .	351
5. Гемостатические аномалии . . .	88	<i>Гарольд Тведтен,</i>	
<i>Гарольд Тведтен,</i>		<i>Рик Л. Кауэлл</i>	
<i>Гари Косиба</i>		17. Токсикологическая лабораторная диагностика . . .	378
6. Введение в сыровороточную химию: артефакты биохимических определений . . .	104	<i>Гари Освейлер</i>	
<i>Майкл Д. Уиллард</i>		18. Мониторинг терапевтических доз лекарственных препаратов . . .	394
7. Электролитные и кислотно-щелочные нарушения . . .	107	<i>Даун Мертон Бут</i>	
<i>Стивен П. ДиБартола,</i>			
<i>Роберт А. Грин,</i>		ПРИЛОЖЕНИЕ I	
<i>Геллио С. Атран де Мораис,</i>		Справочные данные . . .	403
<i>Майкл Д. Уиллард</i>		<i>Гарольд Тведтен</i>	
8. Мочевые расстройства . . .	124	ПРИЛОЖЕНИЕ II	
<i>Дженни А. Барсанти,</i>		Лабораторные показатели при некоторых заболеваниях . . .	406
<i>Джордж И. Лис,</i>		<i>Грант Г. Торнвальд,</i>	
<i>Майкл Д. Уиллард,</i>		<i>Майкл Д. Уиллард</i>	
<i>Роберт А. Грин</i>		ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ . . .	414
9. Нарушения эндокринной системы, метаболизма и жирового обмена . . .	155		
<i>Ричард У. Нельсон,</i>			
<i>Грант Г. Торнвальд,</i>			
<i>Майкл Д. Уиллард</i>			
10. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и печени . . .	194		
<i>Майкл Д. Уиллард</i>			
<i>Дэвид К. Тведт</i>			

Условные сокращения, принятые в книге

АХЭ — ацетилхолинэстераза
ВИК — вирус иммунодефицита кошек
ВЛК — вирус лейкоза кошек
ГнВГ — гонадотропинвысвобождающий гормон
КК — контроль качества
КТ — компьютерная томография
ЛВП — липиды высокой плотности
ЛНП — липиды низкой плотности
ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности
МПК — минимальная подавляющая концентрация
ПТГ — паратиреоидный гормон
РА — реакция агглютинации
РИД — радиальная иммунодиффузия
РНК — рибосомы
РСК — реакция связывания комплемента
СКВ — системная красная волчанка
ТВГ — тиреотропинвысвобождающий гормон
ФОС — фосфорорганические соединения
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ЦВД — центральное венозное давление
ЦНС — центральная нервная система
ЧХГ — человеческий хорионический гонадотропин
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭМГ — электромиография
ЯМР — ядерно-магнитный резонанс

ADH — антидиуретический гормон
ACT — время активированного свертывания
ACTH — адренокортикотропный гормон
AID — анемия воспалительного заболевания
ALL — острая лимфобластная лейкемия
ALT — аланинаминотрансфераза
AML — острая гранулоцитарная (миелогенная) лейкемия
ANBE — альфа-нафтиловая бутират эстераза
APTT — время активированного частичного тромбопластина
AST — аспаргатаминотрансфераза
ASVCP — Американское общество ветеринарной клинической патологии
AT 111 — антитромбин 111
AUL — острая недифференцированная лейкемия

BMBT — время кровотечения внутриротовой слизистой
BT-PAVA — бентиромид
BUN — азот мочевины крови
CBT — время кровотечения надногтевой пластинки
CGL — хроническая гранулоцитарная лейкемия
CHS — синдром Чедиака-Хигаши
CLAD — недостаточность протеиновой адгезии в лейкоцитах
CLL — хроническая лимфоцитарная лейкемия
CML — хроническая миелогенная лейкемия
CRP — скорректированный процент ретикулоцитов
CTCL — лимфосаркома Т-клеток кожи (грибовидный микоз)
CV — коэффициент колебания
DDAVP — диамино-Д-аргининовый вазопрессин
DIC — диссеминированная интраваскулярная коагуляция
DKA — диабетический кетоацидоз
FAB — французско-американско-британская классификационная система
FDP — продукты расщепления фибрина
ELISA — иммуноферментный твердофазный анализ
FE_{Na} — фракционная экскреция натрия
FE_K — фракционное выделение калия
GFR — клубочковая фильтрация
GGT — гаммаглутамилтранспептидаза
GL — желудочно-кишечный тракт
Hct — гематокрит
HDW — широта распределения гемоглобина
Hqb — гемоглобин
IFA — метод флюоресцирующих антител
IqE — иммуноглобулин E
IMT — иммунная тромбоцитопения
INA — аутоиммунная (иммуноопосредованная) гемолитическая анемия
ISIS — Международная система видовой инвентаризации
LDH — лактатдегидрогеназа
LI — индекс дольчатости
IqA — иммуноглобулин A
IqG — иммуноглобулин G
IqM — иммуноглобулин M
LMN — нижний мотонейрон

LSA — лимфосаркома	PLT — тромбоциты
LUC — крупные неокрашенные клетки	PP — белок плазмы
M4 — миеломоноцитная лейкемия	PRCA — истинная аплазия красных клеток крови
M5 — моноцитная лейкемия	PSS — портосистемный анастомоз
M7 — мегакариоцитная (мегакариобластная) лейкемия; мегакариоцитный миелоз	PT — время протромбина
M:E — миелоидное:эритроидное соотношение	PTA — почечный тубулярный ацидоз
MCH — среднее содержание гемоглобина	pu-pd — полиурия-полидипсия
MCHC — средняя концентрация корпускулярного гемоглобина	RBC — красные клетки крови (эритроциты)
MCV — средний объем эритроцитов	RDW — широта распределения красных клеток
MDS — миелодиспластический синдром	S _{Cr} — концентрация креатинина сыворотки
MGEr — эритролейкемия	S _{Na} — концентрация натрия сыворотки
MPS — мукополисахаридоз	SAP — щелочная фосфатаза сыворотки
MPS VI — синдром Марото-Лами	SJADH — синдром несоответствующей секреции антидиуретического гормона
MPV — средний объем тромбоцитов	To — тиазол оранжевый
MPXI — средний индекс пероксидазы	T ₄ — тироксин
N-seqs — незрелые несегментированные нейтрофилы	T ₃ — трийодтиронин
NRBC — ядерные красные клетки крови	TBNP — общее нейтрофильное депо крови
PCA — коагулянтная активность тромбоцитов	TIBC — общая железосвязывающая способность
PCM — плазмоклеточная миелома	TT — время тромбина
PCV — гематокритное число	U _{Cr} — концентрация креатинина мочи
PDW — широта распределения тромбоцитов	U _{Na} — концентрация натрия мочи
PHA — аномалия Perqer-Huet	UIBC — ненасыщенная железосвязывающая способность
PI — ретикулоцитный индекс	UMN — верхний мотонейрон
PIVKA — белки, стимулированные отсутствием или антагонизмом витамина К	UTI — инфекция мочевых путей
PK — пируваткиназа	vWF — фактор Виллебранда
	vWD — болезнь Виллебранда
	WBC — белые клетки крови (лейкоциты)

Общие концепции лабораторной диагностики

- Альтернативы лабораторного тестирования
- Простая статистика
- Контроль качества
- Справочные показатели
- Профили и индивидуальный отбор тестов
- Экспресс-тесты
- Международная система единиц
- Отослать или сделать самим?
- Расширенная ветеринарная лаборатория на месте
- Справочные лаборатории
- Анализ стоимости лабораторного тестирования
- Оценка двух анализаторов — газов и электролитов крови

АЛЬТЕРНАТИВЫ ЛАБОРАТОРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Ветеринария располагает богатым выбором лабораторного тестирования, которое приносит большую пользу ветеринарным врачам, поскольку практично, достаточно быстро дает важные результаты, эффективно по затратам. Главное здесь определить, какие тесты можно проводить в самой, пусть и небольшой клинике, а какие — в специализированной лаборатории. Правильный выбор зависит от конкретной ситуации. Универсальных советов на этот счет не существует.

При намерении провести тест необходимо задать максимально конкретный вопрос, а также знать, получишь ли на него полезный ответ. Сравните: «Есть ли у животного анемия?» и «Что случилось с животным?». На первый вопрос ответят микрогематокритная методика плюс знание статуса гидратации животного, а на второй — сысороточная биохимия, общий анализ крови, анализ мочи и исследование кала. Задайте вопрос: «Что означают высокие, низкие или нормальные тестовые результаты по отношению к выбранному лечению или поставленному диагнозу?». Если ответ значимый, т.е. повлияет на вашу работу, то тест стоит того, чтобы за него платить. Нормальные лабораторные показатели могут исключить некоторые заболевания. Но столь же ценными бывают и аномальные результаты.

ПРОСТАЯ СТАТИСТИКА

Сохраняйте разумный скептицизм относительно лабораторных результатов. *Не всем показателям можно верить.*

Часто встречаются неожиданные результаты, которые могут потребовать переоценки условного

диагноза. В другом случае они бывают ошибочными. Тогда нужно попросить сотрудников лаборатории перепроверить неожиданные результаты. Возможно, потребуется повторить анализ со свежим образцом. Часто результаты тестов нескольких дней более информативны, чем одного дня. Как правило, не все тестовые результаты, которые «должны быть» аномальными при заболевании, являются таковыми у каждого больного.

Приведем несколько основных комментариев и примеров, которые иллюстрируют интерпретацию некоторых лабораторных тестов. Справочные интервалы отображают 95% здоровых животных. Таким образом, 5% тестов (т.е. один из 20) выходят за пределы справочного диапазона. При использовании профиля из 20 тестов с 95-процентной специфичностью для каждого теста только у 36% здоровых животных есть вероятность нормальных результатов по всем 20 тестам (Gerstman, 1986). Следует ожидать несколько ложноположительных и ложноотрицательных тестовых результатов. Нет тестов со 100-процентной чувствительностью и 100-процентной специфичностью для заболевания.

Ложноположительные результаты — это часто слегка аномальные показатели. Величина изменения помогает укрепить уверенность в наличии заболевания. Значительные изменения обычно дают большую уверенность, так как редко бывают статистическим случаем. Во многих тестах увеличение отклонения от нормы отражает ухудшение прогноза. Помните, что встречаются присущие тестам погрешности и колебания. Погрешность ручного подсчета лейкоцитов или эритроцитов может составлять 10–20% из-за техники счета. Следовательно, слабые изменения в последующий день могут отражать колебания, связанные скорее с ме-

тодикой, чем с действительными изменениями у пациента.

Оценка внешне здоровых животных во многом отличается от тестирования отдельных больных животных. Учитывайте прогнозирующую ценность скринингового теста и распространенность заболевания в данной области (Cassceus et al., 1978). Если заболевание выявлено у одного из 1000 животных, а тест обладает 95-процентной специфичностью для данного заболевания, то каков шанс, что у животного с положительным тестовым результатом на самом деле оно есть? Большинство студентов, ординаторов и клиницистов ответили на этот вопрос неправильно — средний ответ был 56% с амплитудой 0.095 к 99%. Тест с 95-процентной специфичностью даст 5% ложноположительных результатов. Таким образом, 5% из 999 животных, или около 50 особей, будут иметь ложноположительный тестовый результат. Но поскольку только у одного на 1000 животных наличествует заболевание, то лишь одно из 50 животных с положительным тестовым результатом (т. е. 2%) будет больным. Число ложноположительных реакций намного меньше, когда заболевание распространено в области и животное имеет сходные с ним клинические симптомы.

Примером скрининга на излечимое серьезное заболевание у здоровых животных является тестирование на дирифиляриоз. Рассмотрим скрининг-тест на дирифиляриоз, который обладает 90-процентной чувствительностью и 98-процентной специфичностью у 100 собак (Courtney and Cornell, 1990). Если заболеваемость составляет 1%, то должна выявиться одна больная собака и два ложноположительных результата у здоровых собак. При использовании скрининг-теста появляется вопрос, что делать с двумя здоровыми собаками, которые, возможно, проходят ненужную и потенциально токсичную терапию плюс забота хозяев и возможный эффект от нелечения заболевшей собаки. Если бы 100 собак были из загон, где у половины из них был дирифиляриоз, то тест должен был выявить 45 из 50 инфицированных собак и ошибочно диагностировать одну здоровую собаку как заболевшую. В такой ситуации проблема состояла бы в том, что пять заболевших собак с ложноположительными тестовыми результатами не стали бы лечить, а не в том, что у одной здоровой собаки, возможно, могла появиться токсичная реакция.

Была проведена статистическая оценка тестирования на вирус лейкоза кошек (ВЛК) у внешне здоровых животных (Romatowski, 1989). Положительными и отрицательными прогностическими значениями являются показатели вероятной точности положительных или отрицательных тестовых результатов. При данном определении 2% кошек, имеющих ВЛК, и использовании теста с 95-про-

центной чувствительностью и специфичностью было подсчитано, что точность отрицательного результата должна составлять 99,9%, но положительная реакция была бы точной только в 28% случаев. Здесь проблема состоит в том, как поступать с кошками, имеющими ложноположительный результат теста на неизлечимое заболевание. К тому же подсчитано, что каждый истинно положительный результат обошелся хозяевам кошек приблизительно в 900 долларов.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Точные результаты требуют программы контроля качества (КК), поскольку любые приборы, инструменты, реактивы, люди, работающие в лабораториях, не застрахованы от ошибок. Эти проблемы надо выявлять и исправлять как можно быстрее. Контроль качества должен стать основным компонентом лабораторного тестирования, но он часто упускается из виду.

Внутрилабораторный КК выполняется путем повторного анализа контрольных реактивов, содержащих известное количество различных веществ (т. е. аналитов), таких как глюкоза или азот мочевины. Результаты по контрольной сыворотке должны быть в рамках ожидаемых КК результатов для данной сыворотки. Следует использовать контрольные сыворотки с высшим, низшим и нормальным уровнями каждого вещества. В лабораториях с большим объемом работы все три контрольные сыворотки (т. е. с высшим, нормальным и низшим значением) анализируются с каждой партией образцов. Результаты проб пациента не регистрируются, если их значения вне пределов контрольной сыворотки. Показатели контроля качества контрольной сыворотки ежедневно записываются с целью выявления неожиданных сдвигов или постепенных изменений, свидетельствующих о проблемах с аппаратами, или персоналом, или реактивами. Постепенные отклонения могут быть вследствие медленного разрушения реактива или уменьшающейся световой интенсивности инструмента. Быстрые сдвиги вызываются введением нового реактива, неожиданной сменой деталей инструмента или ошибкой специалиста.

Внешние программы КК подтверждают, что методики различных лабораторий сравнимы между собой. Ветеринарным лабораториям не обязательно участвовать во внешних программах КК, но, как показывает практика, они приносят им пользу. Программа Колледжа американских патологоанатомов, необходимая лабораториям, проводящим тесты человеческих проб, может быть приобретена крупными ветеринарными лабораториями, которые получают тестовые образцы, анализируют их и докладывают о своих результатах. Работа каждой лаборатории в программе тестиро-

ания сравнивается с работой других, использующих тот же самый тестовый метод.

Практикующий врач может проверить точность справочной лаборатории, отослав туда двойные образцы. Для получения более точных результатов тестирования можно сразу образцы отослать в несколько лабораторий.

СПРАВОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Справочные показатели (справочные нормы, интервалы, средние, «нормальные» значения) позволяют судить о том, является ли тестовый результат нормальным или аномальным. Лабораторный результат не имеет смысла, если не знать, какие показатели должны быть у здоровых животных в данной ситуации (параметры нормы). В зависимости от обстоятельств используют среднее или амплитуду справочных значений. Справочные интервалы лучше всего подходят для отдельных пациентов без предварительного анализа. Лучшими справочными показателями являются собственные показатели пациента (если возможно) в норме до заболевания, поскольку отдельные животные или члены определенных групп могут иметь уникальные особенности. При сравнении групп животных (например, исследовательский проект) следует использовать среднее значение (например, гематокритное число [PCV] 45%) вместо опубликованного справочного диапазона (например, PCV 37–54%).

Средние значения также помогают выявить направления отклонений от нормы. К примеру, если у собаки низкое парциальное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}), т.е. респираторный алкалоз, и низкий уровень содержания бикарбоната (HCO_3), т.е. метаболический ацидоз, то pH, все еще остающееся в справочных пределах, может быть дискриминирующим, если отклоняется от среднего. Примером может послужить низко-нормальное pH, свидетельствующее о тенденции повышения кислотности и более вероятном патологическом процессе метаболического ацидоза с респираторной компенсацией, чем о респираторном алкалозе с метаболической компенсацией. Средние величины используются при увеличении энзимной активности, которые следует регистрировать как n -кратное увеличение (например, десятикратное увеличение по сравнению со средним).

Источники справочных значений часто являются субоптимальными. Учитывая число включенных видов, разнообразие пород, следствия возраста, пола и других факторов, а также число (больше 120) «здоровых» животных, оптимально необходимых в каждой категории для создания справочных значений, расходы составляют значительные суммы. Легкодоступные источники образцов для справочных норм могут быть неудовлетворитель-

ными. В одной из попыток создания гематологических справочных значений в университете штата Мичиган (MSU) использовалась кровь из микрофилярия-отрицательных проб, прошедших тесты на диروفилариоз. В этом фонде проб были пробы нескольких собак с сильно выраженной эозинофилией вследствие возможного скрытого диروفилариоза, так что их нельзя было учитывать. Группа образцов внешне здоровых собак, использованных для химических справочных норм MSU, ретроспективно содержала несколько образцов из собачьего питомника с субклиническим, наследственным заболеванием печени, которые стали причиной некоторых повышенных гепатических тестовых результатов.

Теоретически следует создавать новые справочные значения всякий раз, когда в лаборатории происходит смена инструментов или типов реактивов, но высокие затраты могут послужить препятствием этому. К примеру, в 1988 году было затрачено 11 000 долларов субсидий плюс четыре месяца работы трех человек, чтобы создать новые гематологические справочные значения с новым гематологическим инструментом для животных четырех видов. Как минимум, у 100 клинически здоровых животных каждого вида была взята кровь, выполнен анализ и статистическая оценка. Эти данные включали лишь значения для взрослых животных и обычно только одну породу на вид. При этом было упущено много факторов, таких как пол, возраст, окружающая среда, порода. Можно экстраполировать количество времени и сил, необходимых для поддержания современных справочных значений даже для одного вида (например, собаки), если учитывать породу и последствия возраста.

Для многих тестов и ситуаций часто используют значения, публикуемые в специальной литературе, так что нет необходимости каждой лаборатории создавать свои собственные показатели. Одним из примеров могут служить «Справочные значения физиологических показателей» Международной системы видовой инвентаризации (ISIS), изданные в июле 1995 года для животных зоопарков. Там много редких видов, и лишь некоторые из них могут встречаться в штате или стране. Значения ISIS были взяты в 65 институтах, которые тестировали здоровых животных, так что в результате получилась внушительная база данных. Основные гематологические результаты являются более согласованными среди различных лабораторий и используемых методик, чем биохимические величины (особенно энзимы), поэтому гематологические справочные значения, установленные одной лабораторией, часто принимаются другими. Гематологический справочник с показателями для разнообразного возраста, пород и полов животных

Таблица 1.1

Справочные гематологические значения для собак
(данные по 365 отобраным животным)

Показатель	Единица измерения	Среднее значение	SD	Справочный интервал
Число WBC	1000/мл	10.46	2.66	6.4 – 15.90
Число RBC	10 ⁶ /мл	6.69	0.62	5.57 – 7.98
Гемоглобин	г/мл	16.44	2.26	13.3 – 19.2
Гематокрит	%	45.34	4.39	36.8 – 54.4
MCV	фл	67.7	4.15	59.9 – 75.2
MCH	пг	24.45	1.60	21.5 – 27.2
MCHC	г/дл	36.07	1.55	33.6 – 38.3
Тромбоциты	*10 ³	344.95	101.2	186 – 547
MPV	фл	7.31	0.86	5.8 – 9.2
RDW	%	13.53	1.09	11.9 – 16.0
HDW	г/мл	1.94	0.33	1.55 – 2.69
LI		2.46	0.32	1.88 – 3.15
MPXI		-12.9	4.09	от -19 до -7
Нейтрофилы*	%	70.94	11.49	43 – 88
Лимфоциты*	%	15.22	8.37	2.8 – 36.4
Моноциты*	%	5.01	2.42	1.7 – 10.8
Эозинофилы*	%	4.42	5.11	0.0 – 17.1
Базофилы*	%	0.26	0.25	0.1 – 0.26
LUC*	%	4.17	1.96	1.7 – 9.2

* Автоматизированные дифференциальные подсчеты лейкоцитов.

WBC — белые клетки крови; RBC — красные клетки крови; MCV — средний объем эритроцитов; MCH — среднее содержание гемоглобина; MCHC — средняя концентрация корпускулярного гемоглобина; MPV — средний объем тромбоцитов; RDW — ширина распределения красных клеток; HDW — ширина распределения гемоглобина; LI — индекс дольчатости; MPXI — средний индекс пероксидазы; LUC — крупные неокрашенные клетки.

пригоден для интерпретации показателей щенков, котят или пород с уникальными особенностями (Jain, 1986). Лаборатории должны разрабатывать справочные значения для своих наиболее часто запрашиваемых тестов и видов животных, но тестовый объем для некоторых видов (например, домашние птицы, животные зоопарков) может быть слишком небольшим, чтобы оправдать создание справочных значений. Иногда они не выполняются для кошек ввиду повышенной трудности проведения у них венопункции.

Альтернативой получению проб, как минимум, от 40 (а предпочтительно 120) здоровых животных для создания справочных значений является использование показателей пациентов лечебницы. Эти значения животных, состояние здоровья которых подтверждено, — недорогой, легкодоступный источник достаточно большой базы данных, чтобы отразить разнообразие популяции лабораторного пациента. Статистические манипуляции дают оправдывающие затраты справочные нормы, которые представляют больничную популяцию животных и существующую аппаратуру лаборатории.

Справочные нормы в табл. 1.1 и 1.2 получены путем обработки показателей пациентов. В эти справочные значения были включены новые гематологические параметры (например, ширина рас-

пределения гемоглобина, средний объем тромбоцитов), которые не встречались в литературе. Новые справочные значения были необходимы клиницистам для интерпретации этих параметров, пока не будут исследованы внешне здоровые животные для более традиционных справочных норм (приложение I). Учитывались показатели общего анализа крови пациентов как приемлемые для определения новых справочных значений, если общее число лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит находились в пределах зарегистрированных до этого справочных норм (Jain, 1986). Допускалось, что если у пациента нормальный показатель лейкоцитов, гематокрита и тромбоцитов, то другие, более новые гематологические параметры, также были бы в норме. Другие значения выявлялись и удалялись. 95-процентный справочный интервал для каждого параметра создавался удалением 2.5% нижнего и верхнего значений.

Другая временная альтернатива, используемая для новых методик или приборов, появившихся в лаборатории, состоит в выполнении, как минимум, 40 двойных анализов с новой и предыдущей, или стандартной, методикой, и в прогнозировании из предшествующей справочной нормы путем регрессионного анализа ($Y = aX + b$), какой должна быть норма новой методики. Основной принцип — включение широкого диапазона низких и высоких результатов в группу 40 или большего количества двойных образцов. Регрессионный анализ также служит подтверждением, что новая методика, инструмент или реактивы дают сопоставимые результаты.

Таблица 1.2

Справочные гематологические значения кошек
(данные по 33 отобраным кошкам)

Показатель	Единица измерения	Среднее значение	SD	Справочный интервал
Число WBC	1000 /мл	10.88	3.64	6.62 – 18.05
Число RBC	10 ⁶ /мл	7.50	7.50	5.28 – 9.97
Гемоглобин	г/мл	12.27	12.27	8.9 – 15.3
Гематокрит	%	36.28	36.28	25.8 – 48.1
MCV	фл	48.36	48.36	43.4 – 52.8
MCH	пг	16.3	16.3	14.1 – 18.6
MCHC	г/мл	33.95	33.95	30.6 – 35.8
Тромбоциты	*10 ³	404.27	404.27	300 – 631
MPV	фл	10.55	10.55	8.5 – 13.2
RDW	%	15.82	15.82	14.0 – 18.1
HDW	г/мл	2.30	2.30	1.89 – 2.73
LI		2.12	2.12	1.3 – 2.68
MPXI		-31.42	-31.42	от -47 до -16

WBC — белые клетки крови; RBC — красные клетки крови; MCV — средний объем эритроцитов; MCH — среднее содержание гемоглобина; MCHC — средняя концентрация корпускулярного гемоглобина; MPV — средний объем тромбоцитов; RDW — ширина распределения красных клеток крови; HDW — ширина распределения гемоглобина; LI — индекс дольчатости; MPXI — средний индекс пероксидазы.

Пользователи лаборатории должны запрашивать ее источник справочных норм. При использовании внутриофисной химической единицы следует установить свои собственные справочные значения для инструментария или подтвердить те, которые публикует производитель. Это особенно оправдано для таких параметров, как энзимы, которые наиболее различаются в зависимости от техники, используемой для их тестирования.

ПРОФИЛИ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ОТБОР ТЕСТОВ

Существуют преимущества и недостатки индивидуального тестового отбора или использования профиля тестов. На выбор влияют доступность тестов, стоимость, время исполнения, а также проблема, которую предстоит решить с помощью анализа. Хорошо разработанный профиль должен при минимальной стоимости и доступности иметь высокую вероятность выявления распространенных заболеваний для конкретной ситуации. Общий анализ крови является профилем, производящим отсев на анемию, воспалительное заболевание, стресс, тромбоцитопению, дирофиляриоз и др. Анализ мочи — профиль тестов, предназначенных для выявления не только геморрагических, воспалительных или функциональных нарушений в мочеполовых путях, но также для распознавания сахарного диабета, заболевания печени, острого мышечного повреждения или интраваскулярного гемолиза. Гемостатический профиль для оценки кровотечений обсуждается в гл. 5. Сывороточные биохимические профили имеют различные номера и типы включенных тестов, хотя в «основной профиль» входят одни и те же или сходные тесты в большинстве лабораторий. Некоторые считают, что выполнять профиль — это все равно что «стрелять дробью» или «удить сетью». Напротив, профили следует рассматривать как стоящие затрат фильтры для большого количества распространенных проблем.

Вопрос индивидуального тестового отбора возникает в том случае, если аппаратура требует выполнения каждого теста индивидуально или если недорогой профиль не содержит некоторых тестов. Отдельные тесты (например, эндокринологические) могут не оправдывать затрат включения их в первичный скрининговый профиль. Дорогие тесты или те, в результате которых редко бывают аномальные показатели, запрашивают в том случае, когда информация о пациенте свидетельствует о вероятности проблемы, которая оправдывает использование более специфичных тестов. При диагностировании некоторых заболеваний, таких как сахарный диабет, для наблюдения за процессом лечения может потребоваться всего один тест (то есть сахар мочи).

ЭКСПРЕСС-ТЕСТЫ

Максимально короткое время между сбором образцов и доступностью результатов необходимо в некоторых экстремальных ситуациях (например, назначение инфузионной терапии при кислотно-щелочных и электролитных нарушениях). С помощью некоторых приборов специалисты получают анализы плазмы или всей крови так, что укладываются во время (например, 30 минут), требуемое для полного свертывания крови при получении сыворотки. В отличие от окупаемых партий, экспресс-результаты обычно анализируются индивидуально, что повышает их стоимость. Для выполнения экспресс-тестов лабораторному персоналу приходится прервать свою обычную работу и выполнять одиночные тесты.

МЕЖДУНАРОДНАЯ СИСТЕМА ЕДИНИЦ

Показатели тестов в литературе или из некоторых лабораторий могут быть выражены в единицах, отличных от обычно используемых, традиционных. Особенно часто это встречалось при определении активности сывороточных энзимов, поскольку во многих энзимных методиках результаты регистрировались в единицах, названных по имени их авторов, вместо принятых международных микрокат на литр, или микрокат/л. Международная система единиц стандартизировала все параметры в одних и тех же единицах с целью улучшения сравнения результатов во всем мире, за исключением США. Для перевода результата из одной единицы, например, ммоль/л, в другую единицу, например, мг/мл, см. табл. в приложении I. При интерпретации данных из разных лабораторий необходимо также принимать во внимание такие факторы, как температура, при которой проводилось тестирование, и используемые реактивы.

ОТОСЛАТЬ ИЛИ ДЕЛАТЬ САМИМ?

Необходимо решить, какие тесты можно выполнить на месте, а какие отослать в специализированную лабораторию. Некоторые основные тесты следует проводить самим даже в небольшой клинике. Тестирующие методики «местных» лабораторий должны быть необходимыми, простыми, точными и окупаемыми. Тестирование, которое требует сравнительно дорогого технического оснащения или сложных методик, отнимающих много времени, подходит лишь для некоторых клиник и больниц, где персонал обладает достаточной квалификацией, интересом, временем. Помните: никогда нельзя исключать проявления на деле недостатков лабораторной методики.

Контроль качества становится обязанностью ветеринарного персонала, если тестирование выполняется в местных условиях. Необходимо проводить и регистрировать тестовые результаты для

подтверждения надежности ответов, продаваемых клиенту. В клинике, где проводится немного тестов, следует анализировать контрольную сыворотку с каждым образцом пациента и для каждого типа выполняемого теста. Это значительно повышает стоимость тестирования, поскольку частота и степень тестирования КК нередко бывает субоптимальной, что снижает надежность результатов.

Местные лаборатории должны проводить анализы крови, мочи и паразитологические тесты (например, кал и дирофилярии). Микрогематокрит, микроскопический анализ крови и плазмы, а также определение белка плазмы являются простыми, окупаемыми и информативными тестами. Неустойчивость многих веществ в моче требует быстрого проведения ее анализа (т.е. относительная плотность, тестовая полоска и исследование осадка) в местных условиях. Высушенные воздухом мазки возможных переходных клеток осадка при карциноме или другие неясные структуры могут быть отправлены патологоанатому. Структуры осадка мочи лучше прилипают к предметным стеклам, покрытым белком (альбумином или сывороткой). Гранулы осадка и мазки необычных кристаллов могут быть отосланы в конкрементную лабораторию на анализ.

Микроскопический анализ цитологических и гематологических образцов дает много простых, быстрых заключений, следовательно, кому-то из специалистов следует изучить и практиковать эти методики (гл. 2–5, 16). Многие ценные гематологические или цитологические результаты получают скорее при субъективных наблюдениях (например, мазок крови или цитологическое исследование мазка), чем при использовании аппаратуры. Необходим микроскоп хорошего качества. «Быстрые» красители (например, Diff-Quik) являются легкими в использовании и дают совпадающие результаты окрашивания мазков крови, бактерий и грибов, а также цитологических мазков. Новый метиленовый синий хорошо использовать для мочевого осадка, цитологических мазков, а также ретикулоцитов крови (подраздел «Красители» в гл. 16). Подсчет клеток крови и других жидкостей легко осуществлять простым и последовательным разбавлением образцов контейнерами Unopette (Becton-Dickinson*). Ручные технологии подсчета эритроцитов и лейкоцитов обсуждаются в гл. 2, а тромбоцитов — в гл. 5.

Рефрактометр необходим для определения относительной плотности мочи, общего белка плазмы и общего содержания твердых частиц в различных жидкостях тела. Многие мелкие животные с возможной почечной недостаточностью дают слишком маленькие объемы мочи, чтобы позво-

лить использовать для этого более дешевый уринометр. Лишь капля мочи требуется для определения специфической плотности рефрактометром, что важно для оценки почечной функции. Аналогично этому, только объем плазмы в микрогематокритной трубке необходим для точного определения белка плазмы. Ветеринарный TS Meter является рефрактометром, калиброванным для собак и кошек (Reichert*).

Большинству лабораторий необходимы две центрифуги хорошего качества. Одна для микрогематокритных трубок, стоимостью от 660 до 3500 долларов, чтобы обеспечить последовательное определение гематокритного числа (PCV), другая, основная, — для отделения сыворотки или плазмы, которая стоит около 720 долларов. Может потребоваться хранение сыворотки или плазмы в холодильнике (4 °C) или в морозильной камере (–20 °C) до отправления в справочную лабораторию. Морозильные камеры в холодильниках и многие домашние морозильники часто не рассчитаны на такую температуру, как –20 °C и ниже. В морозильных камерах системы «без инея» температуры могут быть неустойчивыми.

Используются различные комплекты для определения других веществ, например, парвовируса в фекалиях, этиленгликоля в моче, сывороточных титров для различных организмов. Некоторые из них обсуждаются в других главах.

РАСШИРЕННАЯ ВЕТЕРИНАРНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ НА МЕСТЕ

Некоторые ветеринарные клиники выполняют большинство лабораторных тестов у себя, поскольку им нужно быстро получить результаты или они не уверены в достоверности данных ближайших лабораторий. Главное преимущество — значительное уменьшение времени получения тестового результата, а значит, более быстрое принятие решения по лечению животного. Однако в крупных справочных лабораториях тестирование дешевле, контроль качества лучше, большая точность результатов и более широкий диапазон тестов. Многие врачи, организовав офисные биохимические отделения, обнаруживают, что без частой калибровки и постоянного контроля результатам доверять нельзя. За многие годы производители инструментария выдвигали разнообразные системы, которые через некоторое время бесследно исчезали (вместе с реактивами).

Я рекомендую специалистам максимально пользоваться услугами справочных лабораторий. (В настоящее время это мнение подверглось пересмотру из-за появления нового поколения упро-

* Unopette, Becton-Dickinson & Co, Rutherford, New Jersey.

* H. Reichert, Division of Warner-Lambert Technologies, Inc., Buffalo, New York.

ценных анализаторов (в основном оно остается в силе.) Обращение в хорошую ветеринарную справочную лабораторию равносильно направлению животных с ортопедическими или терапевтическими заболеваниями к ветеринарному врачу, который обучен по специальности, имеет экстенсивный опыт в одной области, занимается в основном проблемой одного типа и обладает оснащением для наилучшего проведения процедур. Также и в справочной ветеринарной лаборатории должны быть квалифицированный персонал, хорошее оснащение, достаточный объем проб. К тому же необходимо вести обучение, чтобы добиваться точных результатов за более низкую цену.

Большинство биохимических единиц могут быть точными, но нельзя поручить разнокалиберному, необученному штату сотрудников работу с аппаратурой и ожидать при этом последовательных или точных результатов. Инструменты различаются по легкости применения, допустимому разнообразию тестов, а также по величине калибровки и контролю качества. Различия химических систем слишком велико для того, чтобы представить их здесь в полном объеме. Тремя основными категориями являются ионо-специфические электродные системы, сухие химические системы с использованием реактивов в полосках типа «фотографической пленки», а также влажные химические системы с более классическими пробирочными реакциями в колориметре. Сухие химические системы удобнее, проще и автоматизированнее, чем менее дорогие влажные химические системы с использованием пробирок с жидкими реагентами и колориметра.

Некоторые новые системы имеют миниатюризированные электрохимические сенсоры в подготовленных картриджах и компьютеризированные анализаторы, которые высокоавтоматизированы, невелики по размеру и портативны, так что их можно подносить к пациенту. Они анализируют всю кровь без необходимости в центрифугировании и отделении сыворотки или плазмы, что позволяет иметь быстрые результаты. Некоторые инструменты «point-of-care» могут быть точными и аккуратными в руках персонала, даже не прошедшего специального лабораторного обучения (Zaloga et al., 1996). Такие приборы, возможно, изменят методику лабораторного тестирования в будущем. Однако уже до этого было продано столько «несложных» систем, что для предсказания отмены справочных лабораторий оснований пока нет.

СПРАВОЧНЫЕ ЛАБОРАТОРИИ

Преимущество справочных лабораторий, специализирующихся на лабораторном анализе, в том, что они обладают хорошо обученным, опытным персоналом. Здесь лучше понимают пробле-

мы, связанные с образцами от животных, однако большинство химических методик достаточно хорошо выполняются в медицинских лабораториях. Анализы белка могут вызвать проблемы. Анализ гематологических образцов собак, как правило, бывает адекватным человеческим из-за схожести их крови, но в крови кошек красные клетки меньшего размера, тромбоциты крупные и часто бывает их агрегация.

В справочных лабораториях обычно сложная аппаратура, лучше выявляющая ошибки проб и лаборатории. Небольшие, упрощенные приборы обычно сообщают число без дополнительной информации для выявления ошибок. В больших по размеру, автоматизированных гематологических счетчиках клеток находятся графические дисплеи, иллюстрирующие ошибки подсчитываемых компонентов. Существует несколько методов выполнения анализов, например, два типа общего подсчета белых клеток крови. Если результаты для одного и того же параметра не совпадают, то это сигнал для оператора: надо проверить данное значение. Такие сложные приборы обычно дают гораздо больший диапазон гематологических показателей, и это получается четче, правильнее и быстрее, чем при подсчете ручными методиками или простыми клеточными счетчиками (см. гл. 2–5). Справочные лаборатории выполняют разнообразнейшие тесты, в то время как это в ветеринарной клинике ограничено тестовым объемом. Если клиника станет выполнять более разнообразные тесты, то для этого необходимо продолжительно хранить реагенты, что повышает вероятность их порчи. *Просроченные реактивы использовать нельзя.*

Основной принцип эффективного обращения в справочную лабораторию заключается в хороших связи и сообщении. Персонал лаборатории будет объяснять правила сбора образцов, поскольку хочет получить их в хорошем состоянии, оформленных по правилам. Когда лаборатория получает неудовлетворительный образец или когда инструкция либо подпись на образце неполные, то приходится связываться с загруженным работой ветеринарным врачом, которого может не оказаться на месте, или самим решать, что делать с пробой. Здесь важно не терять зря усилий на сбор образца или не упустить диагностическую возможность, которой позже может не оказаться. Во многих лабораториях есть готовая письменная информация по методикам представления образцов и принадлежащим им справочным значениям. Вопросы о правилах представления образцов, а также другие рутинные проблемы должны адресоваться медицинскому технологу, служащему или секретарю лаборатории, которые ежедневно на них отвечают. Обращайтесь к патологу по вопросам диагностики или страхования.

Стоимость экспресс-анализов анализаторами газов и электролитов крови

	Годовой объем работы (количество тестов)					
	«IRMA»			«NOVA 4»		
	424	1728	424	1728	4000	
Стоимость анализатора		6375\$ (1996)		23900 (1992)		
Стоимость × тест	2,19\$		0,54\$	1,98\$		0,90\$
Сервисный контракт × год		500\$		3610\$		
Сервисный контракт × тест	1,18\$		0,28\$	2,09\$		0,90\$
Одноразовые компоненты × тест	0,95\$		0,75\$	3,51\$		0,75\$
КК реактивы + контрольные		1365\$		1300\$		2300\$
Реагенты × год				1886\$		2200\$
Реагенты × тест	6,75\$		6,75\$	1731\$		0,55\$
Труд по сбору × тест	5,19\$		5,19\$	1,00\$		6,00\$
КК труд × тест*	1,55\$		0,36\$	11,10\$*		
Общая стоимость × тест*	21,02\$		14,65\$	18,48\$		9,63\$

* Объяснения смотри в тексте.

АНАЛИЗ СТОИМОСТИ ЛАБОРАТОРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

В оценке стоимости офисных приборов и инструментов многое упускается из вида. Часто учитывают лишь цену самого прибора, сервисного контракта и бутылочки с реагентами или картриджами. Установление достоверности аппарата, создание справочных норм, тестирование, контроль качества, калибровка, амортизация инструмента, труд персонала, потерянный интерес при вложении денег за прибор, а также накладные расходы — все это должно учитываться при получении результатов от тестирования наименьшего и наибольшего количества образцов. В предыдущих изданиях помещен анализ стоимости сухих химических анализаторов «Kodak DT160» и «Ames Seralyzer» (Tvedten, 1994).

Количество анализируемых образцов является решающим в определении стоимости за тест (табл. 1.3). Цена одного теста, например, использование клинического биохимического анализатора для определения сахара или аланинаминотрансферазы (ALT), может варьировать от 3 долларов (при прохождении 10 тестов в день) до 17,50 доллара (три теста в неделю) (Tvedten, 1994). Сравните это со стоимостью от 1,20 доллара до 1,70 доллара за тест в профиле, выполняемом местной медицинской лабораторией в 1997 г. Сывороточный биохимический профиль стоимостью 17 долларов включал:

1. ALT, глюкозу, азот мочевины (BUN), газы крови (P_{CO_2} , P_{O_2} , pH, а также расчетный HCO_3^-), натрий, калий, хлориды, общий CO_2

или

2. Кальций, фосфор, калий, триглицерид, холестерин, ALT, аспартатаминотрансферазу (AST), BUN, щелочную фосфатазу сыворотки (SAP), общий белок, гаммаглутамилтрансфептидазу (GGT) и глюкозу.

Стоимость профиля в другой местной лаборатории была 48 долл. за 19 тестов. Цены профилей в справочных лабораториях низкие из-за большого

объема тестов и желания привлечь больше клиентов. Индивидуально анализируемые тесты дороже, поскольку КК, времени и трудовых затрат для выполнения серии из 10–15 тестов часто бывает немногим больше, чем для выполнения одного или двух тестов. Единичные анализы ALT и BUN в местной лаборатории стоят 15 долларов каждый, а анализ газов крови (всегда выполняемый как индивидуальный тест) стоит 22 доллара (сравните с табл. 1.3). Анализы электролитов стоят еще 22 доллара.

Если оценивать накладные расходы по отношению к приносящим доход площадям ветеринарной клиники, то они составили 50 долларов на квадратный фут (Judy J: личное общение, 1997). Например, лаборатория занимает около 88 квадратных футов, тогда следует разделить 4400 долларов накладных расходов в год на число выполняемых тестов. Если выполнять 5 тестов в день в течение 250 рабочих дней в году, или 1250 тестов в год, то накладные расходы на тест составили бы 3,52 доллара. Приносящие доход площади должны компенсировать расходы на содержание других помещений, например, кабинета медицинских записей, регистратуру, офисных комнат.

ОЦЕНКА ДВУХ АНАЛИЗАТОРОВ — ГАЗОВ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ КРОВИ

Сравнение двух экспресс-аппаратов, которые выполняют анализы газов и электролитов крови, должно показать, что такие приборы являются практичными и окупаемыми для ветеринарных даже небольших клиник или подразделений больших лечебниц. «Nova Stat Profile 4» (Nova Biomedical*) — обычный анализатор газа крови с ионоспецифической электродной технологией для выполнения анализа натрия, калия, хлоридов, общего CO_2 и ионизированного кальция. Он дос-

* Nova Stat Profile 4, Nova Biomedical, Waltham, Massachusetts.

точно часто проводит автоматическую самопроверку на протяжении дня, что требует постоянного потока реагентов и газов через него. Точность проверяется ежедневно медицинскими технологиями с помощью контрольных реактивов. Посредством ежедневного КК можно определить, когда требуется заменить электроды или другие части. Аппарат предназначен для крупномасштабного использования в центральной лаборатории.

«IRMA» (мобильный анализ немедленного реагирования; Diametrics Medical*) является инструментом «point-of-care», в котором электрохимические сенсоры находятся в одноразовых картриджах. Портативный прибор подогревает картридж до 37 °C, оценивает калибровочные показатели картриджа, читает результаты после введения туда всей крови и печатает результат. Электронная система КК проверяет электронное оборудование аппарата перед анализом образца каждого пациента. Жидкие реагенты КК (высший, нормальный и низший уровень) анализируются еженедельно с целью тестирования на ошибки трех реагентных картриджей. Анализ выполняется в присутствии анестезированных пациентов.

«IRMA» сравнивался со «стандартным» анализатором газа крови «Nova Stat Profile 4». Около 40 проб пациентов с широким диапазоном нормальных и аномальных результатов были использованы дважды для определения сопоставимости результатов этих аппаратов. На рис. 1.1 показана отличная корреляция широкого спектра результатов. Значение g для P_{CO_2} было 0.99, а анализатора «IRMA» в среднем составило 1.3 mmHg верхних значений; g для pH — 0.98, а «IRMA» — в среднем 0.03 единицы нижних значений; g для P_{CO_2} — 0.997, а «IRMA» — в среднем 8.1 mmHg нижних значений (т.е. 155.1 в сравнении с 166.2). Таким образом, точность «IRMA» считается во многом эквивалентной точности стандартного анализатора.

Анализ стоимости тестирования резюмирован в табл. 1.3. Объем годовой работы был основан на проведении 1728 тестов «Nova Stat Profile 4» в 1996 г. и 212 тестов «IRMA» в первом полугодии 1997 г. Используя факторы в табл. 1.3, включая цену аппарата, сервисного контракта, одноразовых компонентов, таких как шприцы и бумага для «IRMA» или электроды и пластиковые компоненты для «Nova», контроля качества реактивов и контрольные реагенты, работу по выполнению теста, а также КК, стоимость анализа газов крови, выполненного «IRMA», при объеме 424 теста в год составила около 21,02 доллара, а анализа с использованием «Nova» при объеме 1728 тестов в год — около 18,48 долларов.

* IRMA, Diametrics Medical, Inc., 2658 Patton Rd., St. Paul, Minnesota 55113.

Эти значения должны считаться только приблизительными из-за больших расхождений в методе подсчета стоимости. Продолжительность пользования анализаторами оценивается в 7 лет, но многие настаивают на 5 годах. Более короткий срок службы увеличил бы стоимость тестов. После пользования «Nova 4» на протяжении 5 лет аппарат находится в хорошем рабочем состоянии. Затраты труда на тест для «IRMA» (5,19 доллара) составили 15 минут (на получение образца) при заработной плате анестезиолога 20,76 доллара в час. Стоимость труда за каждый тест в нашей лаборатории была установлена на уровне 11,10 доллара. За основу положено общее жалование всех медицинских техников в лаборатории в 1996 г., разделенное на число тестов (гематологические, химические и мануальные методики), выполненных в том году. Это включает все виды деятельности медицинских техников, в том числе КК, регистрацию, разработку теста, уход за аппаратом, отпуск и даже периоды ожидания образцов. При жаловании медицинского техника 23,89 доллара/час, 15 минут стоили бы 5,97 доллара. Плюс к этому стоимость труда по выполнению КК — 11,10 долларов. Стоимость валидационных исследований (40 двойных образцов плюс работа по оценке) не были отнесены к «IRMA». Больничные накладные расходы и другие возможные затраты также не были включены. Таким образом, различные подходы к расчетам могут давать значительные расхождения в стоимости тестов.

Заметьте также большое различие в стоимости за тест, основанное на количестве тестов, выполняемых в год. 4 000 тестов в год для «Nova» можно было бы с легкостью достичь в частной лаборатории, стремящейся к прибыли. Увеличив объем тестирования приблизительно в два раза, можно снизить стоимость теста примерно наполовину. Многие подобные аппараты разработаны для высокообъемного использования. Падение цены за тест для такого анализатора, как «IRMA», было незначительным даже при четырехкратном увеличении объема работы из-за высокой стоимости одноразовых картриджей. В прайс-листах цена этих картриджей в 1996 г. была 12,00 долларов. Экономия и преимущество использования таких анализаторов состоит в том, что не нужно транспортировать образец в центральную лабораторию и ждать результатов. В экстремальных ситуациях реакция лечащего врача на изменения газов крови и электролитного статуса у пациента может быть немедленной. Все стоимостные оценки приводятся здесь для обсуждения, но можно использовать эти подходы для определения собственных затрат на получение результатов тестов в специализированной лаборатории или же решив купить современный анализатор.

Таким образом, анализ газа крови можно выполнять даже в небольших клиниках примерно за ту же самую цену (от 18 до 22 долларов), что и в крупных справочных лабораториях. «IRMA» показывал точные результаты за гораздо более короткое время, что давало возможность быстро реагировать на состояние больного животного и принимать нужное решение по ходу лечения.

Несмотря на ссылку на определенные аппараты и службы (например, исследовательские лаборатории), читатели не должны отдавать предпочтение продукции одной конкретной компании, обсуждаемой в этой книге, или конкретной справочной лаборатории, в ущерб тем, которые непреднамеренно не упоминаются. Обсуждавшиеся изделия и лаборатории встречались в моей практике, и они не были обязательно лучше, чем те, которые не названы. Обращаю внимание и на то, что цены изменяются быстро, поэтому приведенные примеры нужно считать приблизительными.

Литература

- Casscells W, Schenberger BS, Graboyes TB: Interpretation by physicians of clinical laboratory results. *N Engl J Med* 1978; 299:999–1001.
- Courtney CH, Cornell JA: Evaluation of heartworm immunodiagnostic tests. *JAVMA* 1990; 197:724–729.
- Gerstman BB: Evaluating the reliability of diagnostic test results. *JAVMA* 1986; 188:248–251.
- Jain NC: *Schalm's Veterinary Hematology*. 4th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1986.
- Romatowski J: Interpreting feline leukemia test results. *JAVMA* 1989; 195:928–930.
- Tvedten HW: Referral and in-office laboratories. In Willard MD (ed): *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp. 3–6.
- Zaioga GP, Roberts PR, Black K, et al: Hand-held blood gas analyzer is accurate in the critical care setting. *Crit Care Med* 1996; 24:957–962.

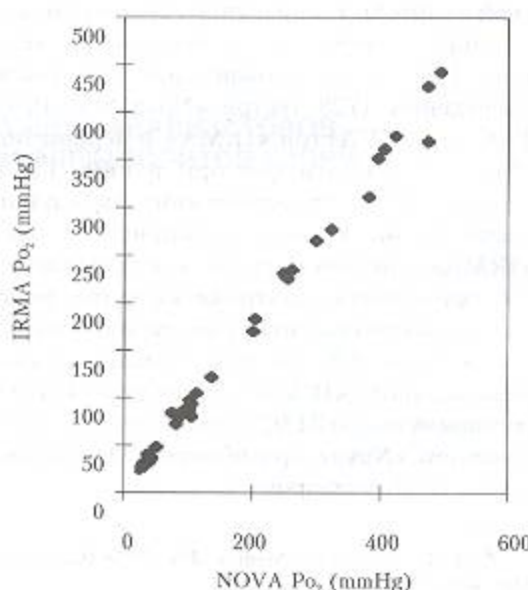
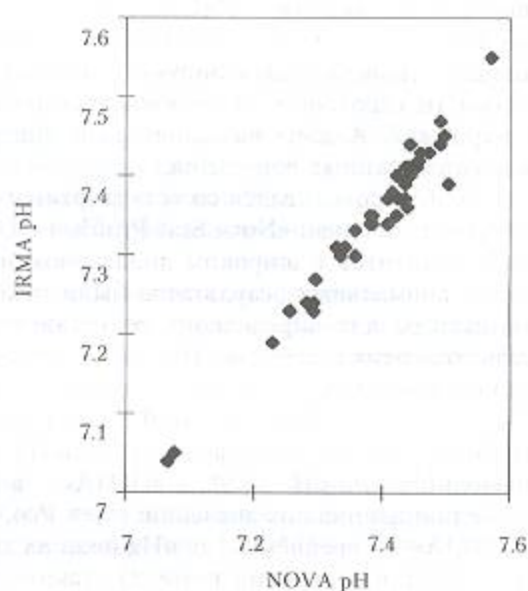
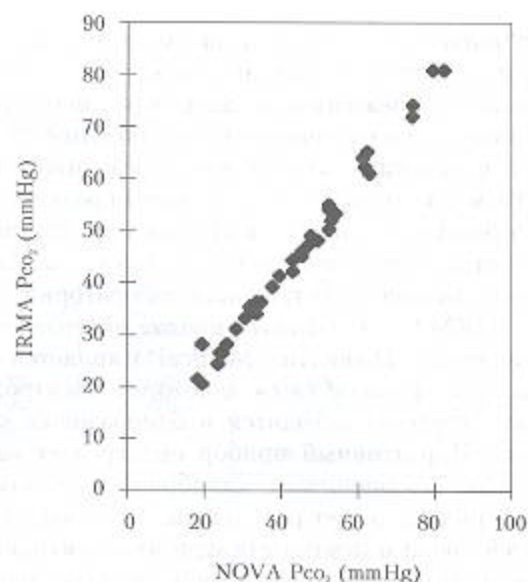


Рис. 1.1. Три скаттерграммы.

Это хорошая корреляция результатов для P_{CO_2} (верхний), pH (средний) и P_{O_2} (нижний) между стандартным анализатором «Nova Stat Profile 4» и более новым, «point-of-care», «IRMA» (Immediate Response Mobile Analysis — мобильный анализ немедленного реагирования).

Общий анализ крови и исследование костного мозга: комментарии и некоторые методики

- **Общий анализ крови**
Частота гематологических расстройств
- **Методы подсчета**
Представление образца
Микрогематокрит
Концентрация гемоглобина
Подсчет клеток. Гемоцитометр
Скорректированное число WBC
Абсолютное число ядерных RBC
Эритроцитные индексы
Автоматизированные гематологические клеточные счетчики
Импедантные счетчики
Лазерные счетчики клеток
Количественный самосчитывающий анализатор лейкоцитарной пленки
- **Анализ мазка крови**
Приготовление мазка
Красители
Анализ мазков крови
Оценка тромбоцитов
Морфология тромбоцитов
Оценка лейкоцитов
Агрегация лейкоцитов
Дифференциальный подсчет лейкоцитов
Морфология лейкоцитов
Определение эритроцитов
Морфология эритроцитов
- **Другие анализы**
Определение белка плазмы
Фибриноген и белки острой фазы
Липемия, гемолиз и желтуха
Цвет крови
- **Исследование костного мозга**
Гиперплазия/неоплазия
Гипоплазия/аплазия
Миелодисплазия
Миелофиброз/некроз
- **Биопсия и пунктат костного мозга**
Исследование пунктата костного мозга
Насыщенность клетками
Миелоидное: эритроидное (M:E) соотношение
Созревание миелоидной и эритроидной линий
Гемосидерин
Морфология клеток
Резюме исследования мазка костного мозга

ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

Общий анализ крови — это профиль тестов, используемый для описания количества и качества клеточных элементов крови и нескольких веществ плазмы. Он является окупаемым скринингом, выявляющим многие аномалии и патологические состояния. В некоторых случаях исследуют костный мозг, что дает ответы на вопросы, которые нельзя получить посредством легко доступного общего анализа крови.

Далее следует обсуждение информации, получаемую при общем анализе крови и исследовании костного мозга, а также при некоторых гематологических методах. Объяснения интерпретаций даны в краткой форме, поскольку вопросы ис-

пользования диагностических тестов на эритроциты (красные клетки крови [RBCs]), лейкоциты (белые клетки крови [WBCs]), а также тромбоциты подробно рассмотрены в гл. 3, 4 и 5. Технические комментарии сводятся, главным образом, к распространенным базовым тестам, хотя включены и некоторые технически совершенные методики.

Общий анализ крови должен быть систематическим. Первым шагом служит выявление патологических тестовых результатов с использованием соответствующих научных терминов для описания аномалий (табл. 2.1). Величину изменения отражают такие определения, как слабое, умеренное или значительное.

Гематологическое изменение	Обозначение
Анемия	Уменьшенная масса красных клеток крови (RBC), клинически отмеченная уменьшенным гематокритным числом (PCV)
Полицитемия	Увеличенная масса RBC в теле (увеличенный PCV)
Полихромазия	Увеличенное число полихроматофилов
Пойкилоцитоз	Повышенное разнообразие форм RBC
Анизоцитоз	Повышенное разнообразие размеров RBC
Микроцитоз	Увеличенное количество мелких RBCs
Макроцитоз	Увеличенное число крупных RBCs
Нормоцитоз	RBCs нормального размера
Гипохромия	RBCs имеют более низкую концентрацию гемоглобина (нижнюю среднюю концентрацию корпускулярного гемоглобина [MCHC])
Нормохромия	RBCs имеют нормальную MCHC
Сфероцитоз	Увеличенное число сферических RBCs
Эхиноцитоз	Увеличенное число RBCs с множественными веретенообразными проекциями
Акантоцитоз	Увеличенное число RBCs с несколькими продолговатыми (удлиненными, вытянутыми), округлыми проекциями
Фрагментация RBC «Монетные столбики»	Увеличенное число мелких фрагментов RBC и/или RBCs с готовыми сломаться продолжениями
Аутоагглютинация	Агрегация RBCs в линейные образования, напоминающие столбики монет
Тромбоцитопения	Иммунная агрегация RBCs в виноградоподобные грозди
Тромбоцитоз	Уменьшенное число тромбоцитов
Лейкоцитоз	Увеличенное число тромбоцитов
Лейкопения	Увеличенное число белых клеток крови (WBCs)
Нейтрофилия	Уменьшенное число WBCs
Нейтропения	Увеличенное число нейтрофилов
Сдвиг влево	Уменьшенное число нейтрофилов
Сдвиг вправо	Увеличенное число незрелых нейтрофилов (N-segs)
Токсические нейтрофилы	Увеличенное число перзрелых нейтрофилов (гиперсегментация)
Реактивные лимфоциты	Нейтрофилы с определенными морфологическими изменениями
Моноцитоз	Лимфоциты с определенными морфологическими изменениями
Моноцитопения	Увеличенное число моноцитов
Лимфоцитоз	Уменьшенное число моноцитов
Лимфопения	Увеличенное число лимфоцитов
Эозинофилия	Уменьшенное число лимфоцитов
Эозинопения	Увеличенное число эозинофилов
Базофилия	Уменьшенное число эозинофилов
Базопения	Увеличенное число базофилов
Бицитопения	Уменьшенное число базофилов
Панцитопения	Уменьшение в двух клеточных линиях (RBCs, WBCs или тромбоциты)
	Уменьшение в трех клеточных линиях (RBCs, WBCs и тромбоциты)

Патологические тестовые результаты обычно падают вне справочного интервала для данного вида. Тем не менее справочные нормы обычно получают, исследуя образцы взрослых животных, не разделенных по возрасту, полу или породе (гл. 1). Эти факторы могут играть важную роль. К примеру, справочные рамки для гематокритного числа (PCV) собаки могут быть 37–55%. Однако у сенбернаров есть тенденция к PCVs от 35 до 40%, тогда как у борзых оно колеблется от 52 до 60%. К значимым возрастным изменениям у собак относится средний объем эритроцитов (MCV), который при рождении составляет около 95 фемтолитров (фл). К 5–6-недельному возрасту у здоровых щенков PCV бывает около 30%, плазменного протеина — около 5,3 г/дл, ретикулоцитов — 3–4%, что может выглядеть как регенеративная постгеморрагическая анемия по сравнению со справочными нормами для взрослых особей.

Второй шаг в оценке аномальных результатов — группировка определенных рядов показате-

лей общего анализа крови. К примеру, низкое PCV (анемия) следует связать с тестами на эритропоэз костного мозга, такими как подсчет ретикулоцитов и полихромазия, а также с наблюдениями морфологии RBC (гл. 3). Полученное описание может свидетельствовать о тяжелой анемии со значительной регенерацией и многочисленными сфероцитами. Лейкопению следует связать с суммированием всей морфологии и WBC (гл. 4). Данные могут говорить о тяжелой нейтропении с преобладанием незрелых нейтрофилов над зрелыми, а также о заметных токсических изменениях.

Третий шаг — это выводы из набора результатов общего анализа крови (табл. 2.2). К примеру, тяжелая анемия с заметной регенерацией, высококонормальным белком плазмы, умеренными сфероцитами и аутоагглютинацией являются убедительными доказательствами для диагноза иммуноопосредованной гемолитической анемии (ИНА). Сопутствующий значительный лейкоцитоз, нейтрофилия и умеренный левый сдвиг без токсиче-

Гематологические заключения, исходя из данных общего анализа крови

Гематологическое изменение	Типичные признаки
Регенеративная анемия	Соответствующая тяжести анемии степень увеличения ретикулоцитов или полихромазия
Нерегенеративная анемия	Увеличение ретикулоцитов, не соответствующее тяжести и продолжительности анемии
Гемолитическая анемия	Регенеративная анемия в значительной степени с дополнительным признаком, таким как гемоглобинурия, нормальный или высокий белок плазмы и одна из причин гемолита
Постгеморрагическая анемия	Регенеративная анемия с уменьшением белка плазмы, признаки дефицита железа или подтверждение кровопотери
Дефицит железа	Микроцито-гипохромная анемия с разной степенью регенерации
Воспалительный процесс	Лейкоцитоз, нейтрофилия, левый сдвиг
Стресс/стероиды	Лимфопения и эозинопения; часто нейтрофилия и изредка моноцитоз
Возбуждение/адреналин	Лимфоцитоз, лейкоцитоз, нейтрофилия и, возможно, полицитемия, особенно у кошек
Токсемия	Значительное число чрезвычайно токсичных нейтрофилов
Лейкемия	Значительное число незрелых гематопоезических бластных клеток в костном мозге и крови
Поражение костного мозга	Панцитопения или бицитопения в крови; гистологические и цитологические изменения в образцах костного мозга

ских изменений обычно также бывают связаны с ПНА, и нет нужды говорить о паличии инфекции. Лимфопения — вероятное следствие стресса или стероидной терапии.

Частота гематологических расстройств

Гематологические изменения имеют диагностическое значение, поэтому их следует тщательно анализировать и давать им оценку. Анемия у больных животных часто бывает слабой. Около 16% из 29% образцов крови собак с анемией имело PCV выше 30% (табл. 2.3). Слабая анемия часто вторична по отношению к первичному заболеванию (например, анемия при воспалительном процессе или печеночной недостаточности), и в основном следует искать первичное заболевание. Тяжелую анемию (т.е. PCV меньше 20% у собак и меньше 14% у кошек), тем не менее следует оценивать как первичную гематологическую проблему.

Результаты общего анализа крови могут свидетельствовать о многочисленных гематологических расстройствах, что отражено в табл. 2.3. В ней приведены показатели частоты аномалий по результатам двух исследований общего анализа крови пациентов в университете штата Мичиган. Более крупное исследование — компьютерный поиск количественных значений, а меньшее — поиск записей, сделанных вручную, содержащих субъективные наблюдения. Надо уметь интерпретировать регистрируемые результаты по значимости.

Распространенная патология — умеренная анемия (10–29%), она иллюстрирует чувствительность общего анализа крови и необходимость понимания диагностики анемии (гл. 3). Чаще всего анемия регенеративная, на что указывает наличие полихромазии. Аномалии в размере (анизоцитоз) и форме (пойкилоцитоз) RBC встречались часто (53% анализов крови кошек), но также были слабыми и клинически незначительными (например,

1+ анизоцитоз, 1+ кренация). Анизоцитоз говорит о различиях в размере RBC, и 1+ является наименьшей величиной, субъективно отмеченной по шкале от 0 до 4+. При таких результатах, как паразиты крови, включения вирусов чумы или 2–4+, сфероциты менее распространены, но обладают особенной диагностической ценностью при их выявлении.

У госпитализированных собак и кошек частота воспалений была умеренной, о чем свидетельствовали левый сдвиг (5–10%) и лейкоцитоз (13–28%) (гл. 4). Большая частота токсических изменений в нейтрофилах кошек (23%) бывает вследствие предрасположенности животных к образованию телец Dohle (очень слабая форма токсических изменений). Гиперпротеинемия (47% анализов крови кошек) — следствие воспалительного и иммунного раздражения или вторичной дегидратации (гл. 12).

Тромбоцитопения часто встречалась в образцах кошек (60%), но, вероятно, обязана чаще агглютинации тромбоцитов, чем патологическому изменению. Тромбоциты кошек имеют склонность к агглютинации, что вызывает ошибочное уменьшение при их подсчете. Тромбоцитарная агглютинация регистрировалась примерно в 23% (при небольшом исследовании) образцов крови кошек.

МЕТОДЫ ПОДСЧЕТА

Представление образца

Для подсчета клеток требуется антикоагулированная кровь. Любые видимые сгустки в образце крови исключают уверенность в правильности подсчета WBC или тромбоцитов, поскольку распределение самих клеток в крови неравномерно.

Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) — лучший антикоагулянт для сохранения клеточных элементов. Гепарин дает плохое окрашивание на диффузном голубом фоне. Формалин или фор-

Частота ряда аномалий по результатам двух исследований общего анализа крови животных, проведенных в университете штата Мичиган

Аномалия	Собаки (n=100)	Собаки (n=737)	Кошки (n=30)	Кошки (n=159)
Анемия (PCV)	23	29	10	20
Анемия (Hgb)	13	29	10	21
Полихромазия	10	—	0	—
Аномальная морфология RBC	38	—	53	—
Микроцития (низкое MCV)	—	3	—	7
Гипохромия (низкое MCHC)	—	6	—	9
Макроцития (высокое MCV)	—	5	—	7
Гиперхромия (высокое MCHC)	—	1	—	8
Полицитемия	5	3	7	9
Гипопротсинемия	9	—	7	—
Гиперпротсинемия	24	—	47	—
Гемолиз	4	—	3	—
Липемия	5	—	3	—
Лейкоцитоз	16	28	13	19
Лейкопения	—	6	—	22
Левый сдвиг	5	—	10	—
Лимфопения	27	—	43	—
Лимфоцитоз	2	—	3	—
Моноцитоз	14	—	13	—
Моноцитопения	0	—	4	—
Эозинофилия	17	—	10	—
Токсичность WBC	4	—	23	—
Реактивные лимфоциты	7	—	7	—
Тромбоцитопения	5	15	7	60
Тромбоцитоз	5	11	7	6
Агглютинированные тромбоциты	6	—	23	—

PCV — гематокритное число; Hgb — гемоглобин; RBC — красные клетки крови; MCV — средний объем эритроцитов; MCHC — средняя концентрация корпускулярного гемоглобина; WBC — белые клетки крови.

малиновые пары становятся причиной плохого окрашивания мазков крови красителем Wright, что приводит к синему фону. Необходимо держать формалин подальше от мазков крови и образцов, направляемых на цитологию, как в лаборатории, так и в упаковках, подготовленных для отправки в справочную лабораторию, поскольку его пары могут влиять на мазки и без прямого контакта.

Полное заполнение трубки для сбора крови с ЭДТА (например, не собирать лишь 1/2 мл крови в 5-мл трубку) предотвращает избыточную концентрацию самой кислоты, которая вызывает сжатие RBC и уменьшение PCV. Если слишком маленькое количество крови собрано в жидкую ЭДТА, предназначенную для больших объемов, то может происходить существенное разжижение клеток. Если анализ не выполняется в течение 2–3 часов, то кровь следует поместить в холодильник, сохраняя температуру 4 °C, поскольку разбухание RBC после 6–24 часов хранения образца повышает PCV и MCV и понижает среднюю концентрацию корпускулярного гемоглобина (MCHC). Число RBC, концентрация гемоглобина (Hgb), гематокрит (Hct) и индексы RBC (MCV, среднее содержание гемоглобина [MCH] и MCHC) остаются без изменений, если хранить кровь в холодильнике не более 24 часов.

Анализ мазков крови должен выполняться немедленно во избежание артефактов, вызванных воздействием на клетки антикоагулянтов и их разрушением во время хранения и перевозки. Для исследования на наличие паразитов предпочтительнее капиллярная кровь (ушной прокол), поскольку содержит более высокую концентрацию содержащих паразитов RBCs. Такая кровь не антикоагулируется и должна быть использована для мазка непосредственно.

Не отправляйте почтой предметные стекла в тонких двусторонних открытках, которые умещаются в конверте. Эти конверты часто подвергаются механической обработке на почте, и аппараты для погашения марок разбивают предметные стекла. Пересылайте их в объемном контейнере (например, в коробке) во избежание всевозможных механических воздействий.

Микрогематокрит

Микрогематокритный метод определения PCV обычно используется для оценки эритроидной массы. Он более согласован и технически легче, чем ручной подсчет RBC или определение гемоглобина, и дает дополнительную полезную информацию. Микроскопическое исследование плазмы в микрогематокритной трубке может выявить желтуху, гемолиз или липемию («Цветной препарат

А»). Микрогематокрит может быть скринингом на дифиляриаз у собак, поскольку микрофилярии сконцентрированы в плазме прямо над лейкоцитарной пленкой. Концентрацию белка в плазме можно вычислить количественно с использованием рефрактометра на плазме, полученной из одной-двух микрогематокритных трубок.

PCV определяется посредством центрифугирования антикоагулированной крови в микрокапиллярной трубке, чтобы отделить клетки от плазмы. Микрогематокритные трубки наполняются до 2/3—3/4 объема. RBCs оседают на дне; WBCs и тромбоциты проявляются в виде тонкой белой линии (т.е. лейкоцитарной пленки) между RBCs и плазмой (рис. 2.1). Чтобы вычислить PCV, надо разделить длину осевших RBCs на общую длину трубки, содержащей осевшие RBCs, лейкоцитарную пленку и плазму. Не включайте в расчеты слой, закупоривающий дно трубки. Существуют различные приспособления для считывания микрогематокрита.

Погрешности в определении микрогематокрита бывают минимальными, но когда встречаются, то обычно связаны с центрифугированием. Микрогематокритные трубки должны центрифугироваться в течение 5 минут. Когда PCV превышает 50%, то RBCs уплотняются центрифугой с меньшей плотностью (т.е. не так плотно). Это становится причиной переоценки PCV. Трубку следует прокручивать дополнительные 5 минут для усиления уплотнения. При заполнении микрогематокритных трубок больше чем на 2/3—3/4 уплотнение клеток также бывает неполным. Когда PCV меньше 25%, уплотнение RBCs сильнее. Это преувеличивает уменьшение PCV, что становится причиной неправильной диагностики анемии у животного. Микрогематокритные центрифуги имеют высокие скорости (например, 11 500—15 000 об/мин), а это обеспечивает надлежащую центрифужную силу для уплотнения клеток. Скорость следует периодически проверять, поскольку более низкие обороты вызывают плохое уплотнение клеток, которое нельзя компенсировать длительным центрифугированием. Проверяйте центрифужные щетки три-четыре раза в год и заменяйте изношенные. Даже небольшие микрогематокритные трубки должны

быть ровно размещены в роторе центрифуги. Это предотвращает неровное распределение веса. Если ротор не сбалансирован, то происходит изнашивание неравномерно, что в конце концов вызывает вибрацию ротора. Не пользуйтесь тормозом, когда ротор все еще вращается с большой скоростью, поскольку это также становится причиной чрезмерного изнашивания мотора.

Концентрация гемоглобина

В большинстве случаев концентрация гемоглобина и число эритроцитов (RBC) в значительной степени эквивалентны PCV в определении эритроидной массы. Благодаря простоте, точности и экономии затрат микрогематокритной техники большинство врачей предпочитают определять PCV, а не Hgb или RBC. Hgb получают (как часть общего анализа крови) при помощи автоматизированных гематологических устройств. Этот показатель может быть более точным, чем PCV, если клетки сморщились или набухли или повысилась их хрупкость, но может быть и неточным, если липемия препятствует световой трансмиссии плазмы во время фотометрического анализа. Большое количество телец Хайнца в крови кошек может стать причиной ошибочного увеличения оптической плотности, таким образом искусственно увеличивая концентрацию Hgb.

Подсчет клеток. Гемоцитометр

Общие количества WBC, RBC и тромбоцитов могут быть определены при помощи гемоцитометра или автоматизированных приборов, обсуждаемых позже. Гемоцитометр представляет собой прозрачную стеклянную камеру, которая держит клеточную взвесь под микроскопом для подсчета. Гемоцитометр глубиной 0,1 мм разделен на подбедницы сеткой с точными размерами поверхности 3 мм x 3 мм (рис. 2.2). Поверхность сетки, используемой в процедуре, таким образом определяет объем гемоцитометра, содержащего подсчитываемые клетки. Можно математическим путем определить число клеток в кубическом миллиметре (мм^3 — рис. 2.2), основываясь на этом объеме. При понимании этих расчетов можно использовать гемоцитометр для подсчета клеток в других жидко-

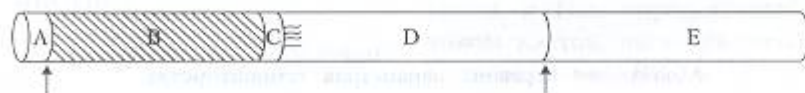


Рис. 2.1. Микрогематокритная трубка.

Стрелки показывают длину трубки, содержащей кровь. Гематокритное число (PCV в %) = $B \div (B + C + D)$. Часть плазмы (D), смежная с лейкоцитарной пленкой, является местом возможного нахождения микрофилярии (проиллюстрировано четырьмя волнистыми линиями). A — глинистая пробка; B — уплотненные эритроциты; C — уплотненные лейкоциты и тромбоциты (лейкоцитарная пленка); D — плазма; E — пустое пространство в верхней части трубки.

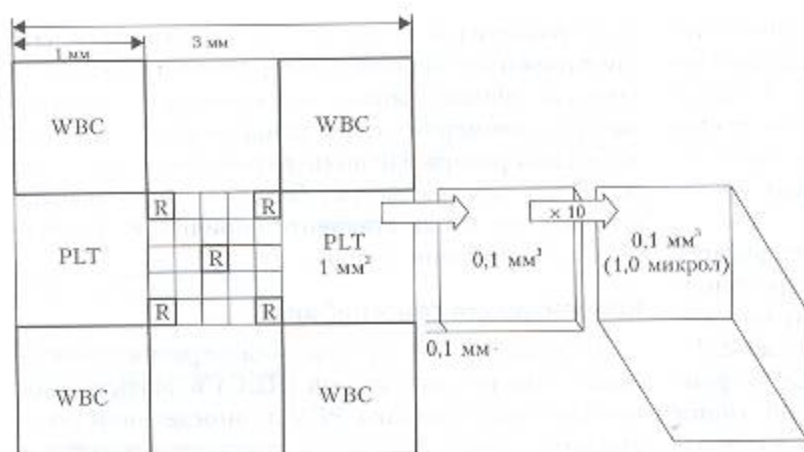


Рис. 2.2. Параметры гемоцитометра.

Сетка гемоцитометра составляет 9 мм^2 . Центральный 1 мм^2 дополнительно разделен на 25 квадратов. Площади, обычно используемые для подсчета эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, указаны как R, WBC и PLT соответственно. Поскольку глубина гемоцитометра $0,1 \text{ мм}$, то клетки, подсчитанные выше 1 мм^2 , находятся в объеме $0,1 \text{ мм}^3$. Умножим на 10 для определения числа клеток на 1 мм^3 , что будет равняться 1 микролитру.

стях, например, в спинномозговой. В США концентрации клеток крови исчисляются в клетках/микрол, что эквивалентно клеткам/ мм^3 . В большинстве других стран единицами гематологических клеточных концентраций являются количество клеток $\times 10^9/\text{л}$. В литре содержится 10^6 мкл, так что в литре в миллион раз больше клеток, чем в микролитре («Международная система единиц» в гл. 1).

Для облегчения подсчета кровь вначале разводят Unopette containers (гл. 1). Степень разбавления зависит от типа подсчитываемых клеток. Цель состоит в получении такой клеточной концентрации в гемоцитометре, которая не была бы не слишком плотной для подсчета каждой клетки и не слишком разбавленной для его точности. Для вычислений RBC кровь разводится 1:200. Благодаря меньшему количеству WBCs в крови, чем RBCs, для определения WBC разведение обычно составляет 1:20. Чтобы подсчитать тромбоциты, кровь разводят 1:100. Обратное разведение (т.е. 1/разведение) используется в вычислении множителя окончательного перевода (табл. 2.4).

Каждый тип клеток подсчитывается в своей части сетки. Вследствие высокого содержания RBC в крови считают только одну пятую часть квадратного миллиметра ($0,2 \text{ мм}^2$) в центре сетки (рис. 2.2). Для определения WBC считают внешние 4 мм^2 . При расчете множителя окончательного перевода используют фактор обратного значения площади. Глубина гемоцитометра составляет только $0,1 \text{ мм}$, следовательно, подсчет 1 мм^2 представляет $1/10 \text{ мм}^3$.

Для перевода количества клеток в единицу измерения число/ мм^3 , следует сделать поправку подсчитанного на мм^3 и разведение образца крови (табл. 2.4). Множитель WBC, равный 50, основан на поправке на глубину гемоцитометра ($0,1 \text{ мм}$), подсчитываемую площадь (4 мм^2) и фактор разведения (1:20).

Площади подсчета гемоцитометра имеются на обеих сторонах камеры. Они должны быть заполнены и подсчитаны. Число клеток, подсчитанных с каждой стороны, должно различаться меньше чем на 10% для значений WBC и 20% — для значений RBC. При неровном распределении клеточной суспензии, на что указывает большее расхождение, тест следует повторить. При согласованности обоих клеточных значений среднее двух сторон умножают на множитель перевода для получения клеточного числа на микролитр.

Ручные подсчеты по сравнению с гемоцитометром содержат значительные погрешности (например, погрешность $\pm 20\%$ может быть при вычислении WBC). Необходимо принимать во внимание это значение погрешности, решая, является ли истинным изменение общего числа WBC. Значение $2\,100 \text{ WBCs}/\text{микролитр}$ слишком мало расходится со значением $1\,900 \text{ WBCs}/\text{микролитр}$, чтобы считать, что за предыдущие сутки наступило улучшение.

Скорректированное число WBC

Поскольку ядерные RBCs (NRBCs) входят в ручной и автоматизированный общие подсчеты WBC, то необходимо уменьшить такое число

Таблица 2.4

Множители перевода параметров гемоцитометра

Множитель	Глубина		Площадь		Разбавление	Множитель перевода
Перевода	10/1	x	1/область (мм^2)	x	1/разбавление	
RBC	10/1	x	25/5	x	200/1	=10 000
WBC	10/1	x	1/4	x	20/1	=50
Тромбоцитов	10/1	x	1/2	x	100/1	=500

WBCs (фактически, число ядерных клеток), учитывая подсчитанные NRBCs. Коррекция делается в случае обнаружения более пяти NRBCs при подсчете 100 WBCs в дифференциальном вычислении WBC. Число видимых NRBCs при подсчете 100 WBCs (NRBCs/100 WBCs) определяется во время дифференциального подсчета лейкоцитов. Для математического проведения подсчета ядерных клеток используются следующие пропорции:

$$\frac{\text{скорректированное число WBC}}{\text{число ядерных клеток}} = \frac{100}{(\text{NRBC} + 100 \text{ WBS})}$$

или

$$\begin{aligned} \text{скорректированное число WBC} &= \\ &= \frac{100}{(\text{NRBC} + 100)} \times \text{число ядерных клеток.} \end{aligned}$$

Абсолютное число ядерных RBC

Абсолютным числом NRBC является разница между числом ядерных клеток и скорректированным числом WBC. Запись одного лишь коэффициента NRBCs/100 может быть неправильной, если число WBC очень высокое или низкое. В таких случаях лучше регистрировать абсолютное число NRBC на микролитр.

Эритроцитные индексы

Индексы RBC описывают средний размер и содержание гемоглобина в RBCs. Их можно вычислить из прямо определенных измерений (т.е. количество PCV, RBC, и Hgb) путем следующих уравнений. Автоматизированные счетчики клеток могут провести прямое измерение клеточного объема или клеточную концентрацию гемоглобина.

Средний объем эритроцитов (MCV) в фемтолитрах (фл):

$$\frac{\text{PCV} \times 10}{\text{RBC} (10^6)}$$

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) в пикограммах (pg):

$$\frac{\text{Hgb} \times 10}{\text{RBC} (10^6)}$$

Средняя концентрация корпускулярного гемоглобина (MCHC) в г/мл:

$$\frac{\text{Hgb} \times 100}{\text{PCV}}$$

MCV показывает средний размер RBCs. Повышенный, нормальный или уменьшенный MCV

дает морфологическое описание RBCs как макроцитных, нормоцитных или микроцитных соответственно. MCH показывает концентрацию Hgb, приходящуюся на среднюю RBC. Я пренебрегаю MCH во время анализа гемограмм. MCHC показывает среднюю концентрацию Hgb в RBCs. Нормальная или уменьшенная MCHC дает морфологическое определение RBCs как нормохромное или гипохромное соответственно. Гиперхромная RBC (т.е. увеличенная MCHC) обычно бывает ошибкой лаборатории или образца, как бы говоря о наличии гемолиза или телец Хайнца.

Автоматизированные гематологические клеточные счетчики

Импедантные счетчики

Стандартным гематологическим счетчиком клеток на протяжении многих лет считается счетчик Кольтера (Coulter*). Импедантные счетчики подсчитывают количество клеток, измеряют клеточный размер, а также математически вычисляют Hct, MCHC, а также MCH. Принцип импедантного подсчета (принцип Coulter) заключается в том, что клетки разводят в электролитном растворе и проводят через апертуру микроскопа. Электрическое сопротивление в апертуре колеблется в соответствии с размером и количеством проходящих через нее клеток. Частота изменения сопротивления показывает количество клеток, а величина изменения — их размер.

Счетчики сопротивления должны быть электронно адаптированы к подсчету клеток разного размера посредством установления разных для каждого вида электронных порогов. Клетки крови собаки достаточно схожи с клетками человеческой крови, так что с ними редко бывают проблемы. В крови кошки RBCs меньше по размеру и часто бывает агрегация тромбоцитов, вызывая больше проблем.

В счетчиках Кольтера вычисляют Hct, не определяемый уплотнением RBCs в центрифуге, так что более точное название для него счетчик Hct, а не PCV. В этой книге для простоты обычно используется термин PCV для указания Hct или PCV. При прямом измерении MCV среднего объема эритроцитов PCV вычисляют следующим образом:

$$\text{PCV} = \text{MCV} \times \text{RBC}/10.$$

PCV, определенный микрогематокритным методом, и Hct, определенный электронным счетчиком клеток, часто различаются незначительно. Если колебание PCV между двумя методами больше, чем 3—5%, то это может говорить о значительной технической проблеме, которую необходимо выявить. Hgb определяют оптической плотностью лизированной крови и вычисляют индексы RBC.

* Coulter Electronics, Inc., Edison, New Jersey.

SEQ# 0000180 CAL DSK V
ВРЕМЯ 9:40 03/13/97
SYS# 635 Собака
ID 7072006585830

CBC		
9.34	$\times 10^3/\text{микрол}$	WBC
8.22	$\times 10^6/\text{микрол}$	RBC
18.8	г/мл	HGB
55.9	%	HCT
68.1	фл	MCV
22.9	пг	MCH
33.7	г/мл	MCHC
12.9	%	RDW
1.65	г/мл	HDW
165	$\times 10^9/\text{микрол}$	PLT
H 6.9	фл	MPV

СИГНАЛЫ RBC 0000

%	DIFF	$\times 10^3/\text{микрол}$
76.5	NEUT	7.14
15.4	LYMP	1.44
3.3	MONO	.31
4.5	EOS	.42
L .1	BASO	.01
L .2	LUC L	.01
LI		2.50

СИГНАЛЫ WBC 0000

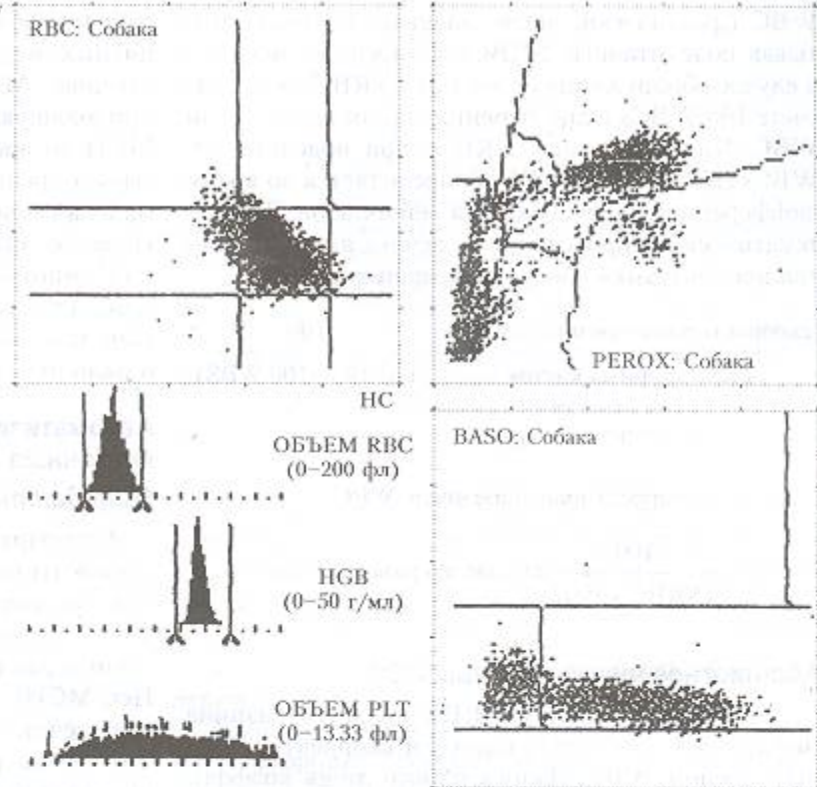


Рис. 2.3. Протокол результатов гематологического анализатора «Bayer H-1».

Это является примером степени информации, доступной в настоящее время по общему анализу крови. Многочисленные показатели на левой стороне включают автоматизированный лейкоцитарный дифференциальный подсчет внизу и 11 других гематологических параметров наверху. Цитогаммы и гистограммы подробно изображены на рис. 2.4–2.7. У этой собаки незначительная тромбоцитопения и увеличен средний объем тромбоцитов (MPV).

Более новые модели счетчиков имеют дополнительные функции, дают более глубокую информацию: частичные дифференциальные подсчеты лейкоцитов, MPV; широта распределения тромбоцитов (PDW), а также «ретикулоциты»; сигнал наличия NRBC. Например, Knoll и Rowell (1996) исследовали несколько современных моделей счетчиков. Так, счетчик «Coulter Z1» имеет легко приспособляемые верхний и нижний пороги для подсчета клеток разных видов. Стоимость «Z1» составляла 12 700 долл. плюс 2 500 долл. за автоматический растворитель (гл. 1 «Анализ стоимости лабораторного тестирования»). Прибор «Baker System 9 110*» имел более сильное лизирующее средство для RBCs кошек, сам счетчик можно запрограммировать для 10 видов клеток. Стоил он 36 000 долларов. Счетчик «Cobas Minos ST-Vet**» обладает пороговым приспособлением для соответствия разным видам клеток. Его цена 36 000 долларов. Фирма Mascot Hemavet*** разработала несколько моделей счетчиков, специаль-

но для применения в ветеринарии. Базовая модель «Hemavet 300» производит подсчет WBC, RBC, тромбоцитов и лимфоцитов (стоит 8 250 долларов), а другая — «Hemavet 800», определяет больше параметров, включая и трехсторонний дифференциальный подсчет и MPV (стоит 15 950 долларов).

Лазерные счетчики клеток

Другой класс автоматизированных гематологических анализаторов использует систему лазерного выявления в проточном цитометре размеров и внутреннего строения клеток, в основе которой лежит легкое рассеивание под разным углом. Два ветеринарных прибора — «Bayer H-1E*» (ранее «Technicon») и его новейшая модель «Advia 120», а также «Abbott Cell-dyn 3 500**» — дают полную информацию о каждом типе клеток. Графическое изображение клеток помогает в диагностике (Tvedten, Scott and Boon, 1998). Для RBCs сводка счетчика «H-1» содержит подсчет RBC, концентрацию Hgb и PCV, широту распределения RBC (RDW) и

* BioChem ImmunoSystems (U.S.) Inc., Allentown, Pennsylvania.

** Roche Diagnostic Systems, Inc., Branchburg, New Jersey.

*** CDC Technologies, Inc., Oxford, Connecticut.

* Bayer H-1E, Bayer Corp., Tarrytown, New-York.

** Abbot Cell-dyn 3500, Abbot Diagnostics, Abbot Park.

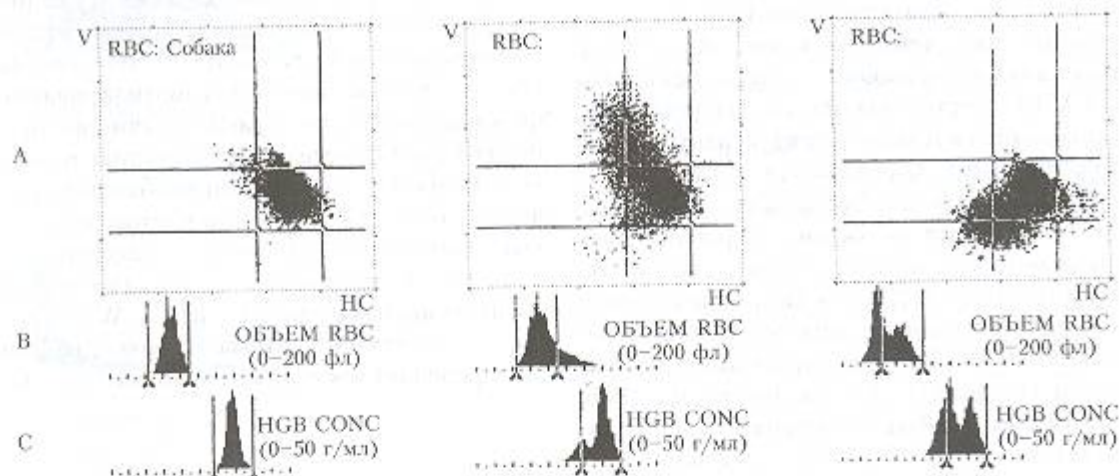


Рис. 2.4. Эритроидная часть распечатки «Bayer H-1».

Цитогаммы красных клеток крови (RBC) образуют верхний ряд (A) и являются сеткой из девяти клеток. Цитогамма RBC основана на объеме RBC (V) по вертикальной оси и гемоглобиновой концентрации RBC (HC) — по горизонтальной оси. Три показанных паттерна RBC предполагаются при большинстве анемий. В цитогамме RBC собак слева нормоцитные нормохромные клетки находятся в центральной клетке. Цитогамма в центре показывает макроцитные гипохромные клетки, преимущественно ретикулоциты, тянущиеся в направлении влево вверх от нормоцитных нормохромных клеток. Цитогамма справа (от собаки с железодефицитной анемией) показывает вторую популяцию микроцитных гипохромных клеток, смежных с нормальными RBCs и расположенных влево вниз от них. Гистограмма объема RBC (B) иллюстрирует распределение RBCs, основанное на объеме. Гистограмма RBC в центре, с незрелыми RBCs, показывает хвост макроцитных клеток от небольшого до среднего размера, продолжающийся вправо. Гистограмма объема у собаки с железодефицитной анемией справа имеет высокий пик распределения RBCs слева от нормоцитных RBCs. Гистограмма (C) концентрации гемоглобина (HGB CONC) иллюстрирует распределение RBCs, основанное на концентрации гемоглобина каждой RBC. Гемоглобиновые гистограммы в центре и справа показывают четкие пики гипохромных клеток слева от нормохромных RBCs. Гистограммы позволяют оценить приблизительную величину популяции аномальных клеток в сравнении с нормальными RBCs.

Hgb (HDW), гистограммы для визуализации RDW и HDW в графической форме, а также цитогамму RBC, иллюстрирующую нормальную популяцию RBC и аномальные подпопуляции на основе клеточного размера (MCV) и концентрации Hgb (MCHC) (рис. 2.3 и 2.4). Возможна оценка всей популяции и субпопуляции клеток. RDW описывает изменения в размере RBCs, а HDW — в концентрации Hgb среди клеток (гл. 3).

Анализ этим аппаратом WBCs включает автоматизированный дифференциальный подсчет WBC, пригодный к использованию для собак (Tvedten and Haines, 1994), однако он более проблематичный для кошек (Tvedten and Korcal, 1996). Различные подпопуляции WBCs показаны в двух цитограммах (рис. 2.5 и 2.6). Цитогамма пероксидазы основана на размере WBCs и содержании в них пероксидазы. Наибольшее ее количество имеется в нейтрофилах и эозинофилах. Моноциты содержат некоторое количество пероксидазы и сливаются в нейтрофильную гроздь (рис. 2.5). Базофильная цитогамма основана на размере и плотности лейкоцитного ядра. Базофильный реактив снимает цитоплазму с любых здоровых WBCs, за исключением базофилов. Особенности базофильной цитогаммы используют при распознавании бластных клеток лейкомии, ядерных

RBCs, эозинофилии, левого сдвига и токсических изменений в нейтрофилах.

Счетчик «H-1» определяет число тромбоцитов по их размеру и внутреннему строению, в то время как большинство аппаратов определяет тромбоциты только по размеру (принцип сопротивления). Различные сигналы и цитогаммы предостерегают от возможных ошибок (например, агглютинированные тромбоциты). Средний объем тромбоцитов (MPV) определяется по их среднему размеру. Тромбоцитная гистограмма (рис. 2.7) иллюстрирует распределение тромбоцитов в популяции, основываясь на размере, и может быть использована для оценки колебаний размера и выявления нетромбоцитных популяций (например, фрагментов RBC), которые можно ошибочно включить в число тромбоцитов.

Количественный самосчитывающий анализатор лейкоцитарной пленки

Количественный самосчитывающий анализатор лейкоцитарной пленки «QBC V» (IDEXX*) является офисным гематологическим анализатором.

* QBC Vetautoread Hematology System. IDEXX Inc., Westbrook, Maine.

Подсчеты клеток в нем ведутся на основе ширины слоев разных клеточных типов в расширенной лейкоцитарной пленке. Для измерения границы слоев должны быть достаточно четкими. Анализатор определяет двух-трехстороннее дифференциальное число WBC, состоящих из одноядерных клеток (т.е. лимфоцитов и моноцитов) и гранулоцитов или нейтрофилов, а также эозинофилов у собак.

QBC V — анализ более быстрый и точный, чем ручной подсчет. Взяв за основу корреляцию к справочным методам, можно судить об отличной корреляции ($r = 0.93-0.99$) для Hct, общего числа WBC и числа гранулоцитов, хорошей — для негранулоцитов ($r = 0.81-0.93$); и справедливой — для тромбоцитов ($r = 0.59-0.78$) (Levine et al., 1986; Brown and Barsanti, 1988). Совершенной корреляцией считается значение $r = 1.0$, а более чем 0.80 — обычно приемлемой корреляцией для нового лабораторного теста по сравнению со справочным методом. Для подтверждения новой методики используются также дополнительные методы. Точность QBC V, основанная на коэффициенте колебания (CV), была лучше ручных методов и хуже импедантных (Coulter) счетчиков (Brown and Barsanti, 1988). Стоимость анализатора составляет около 9 000 долларов, а каждой пробирки — около 3 долларов (Knoll and Rowell, 1996).

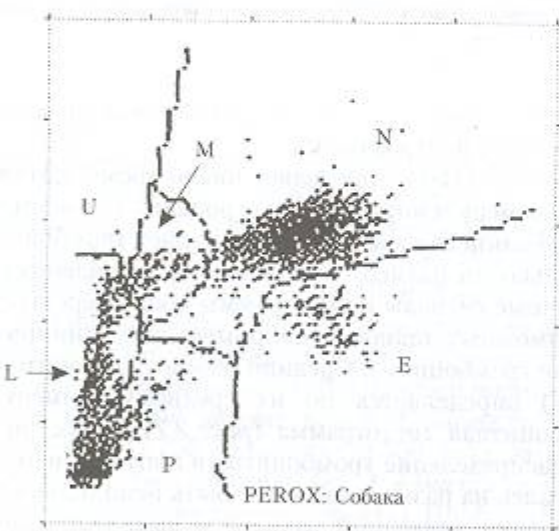


Рис. 2.5. Цитограмма пероксидазы («Bayer H-1»).

Вертикальная ось — размер клеток, горизонтальная — содержание пероксидазы в клетках. Типы клеток в различных областях отмечены буквами. Эозинофилы (E) и нейтрофилы (N) содержат пероксидазу в избытке, и поэтому они расположены справа. В лимфоцитах пероксидаза отсутствует, и они находятся слева. Крупные неокрашенные клетки (LUC, помеченные U) расположены сверху слева. В них могут находиться крупные лимфоциты, моноциты и бластные клетки, но на этой иллюстрации они пусты. В моноцитах (M) содержится небольшое количество пероксидазы, и они расположены между нейтрофилами и лимфоцитами или LUC. Тромбоциты (P), их агрегации и клеточные остатки небольшого размера находятся внизу слева.

АНАЛИЗ МАЗКА КРОВИ

Анализ мазка крови опытным специалистом представляет собой быстрый источник избыточной информации. К тому же это — существенная часть общего анализа крови. Автоматизированные дифференциалы из различных счетчиков (описанных позже) дают полезную информацию, но не заменяют анализ мазка крови. Он необходим, чтобы проверить точность подсчетов клеток, получить полные пяти-шести-клеточные дифференциальные подсчеты лейкоцитов, а также дать оценку морфологическим изменениям в RBCs, WBCs и тромбоцитах. Ни один из автоматизированных приборов не определяет последовательно все типы клеток во

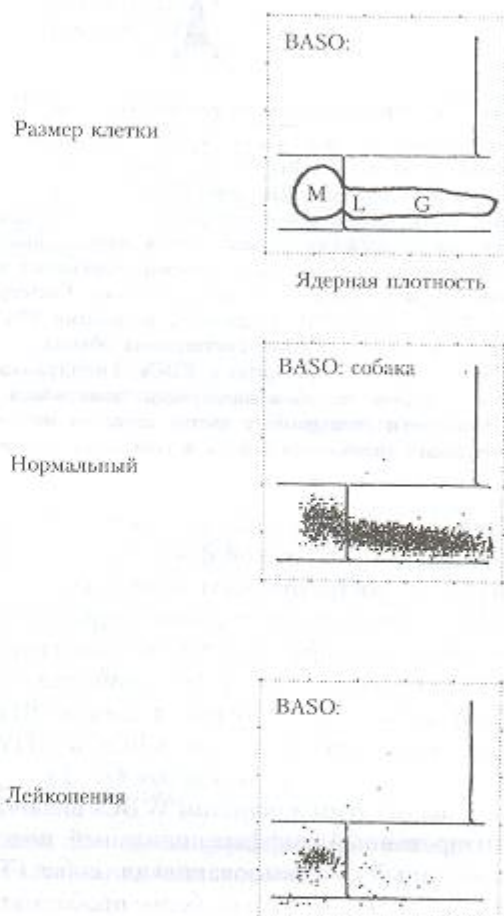


Рис. 2.6. Базофильная (BASO) цитограмма, записанная «H-1».

В ней размер клеток расположен по вертикальной оси, а плотность ядра — по горизонтальной. Цитоплазма отделена от большинства клеток, так что главным образом оцениваются ядра. Цитограмма имеет червеобразную форму. «Голова» (M) содержит ядра мононуклеарных клеток, таких как лимфоциты и моноциты. Гранулоциты (G), преимущественно нейтрофилы, имеют сложные дольчатые ядра, и они образуют «тело». При левом сдвиге (L) с несегментированными или токсичными нейтрофилами их ядра локализованы в «шее» как утолщенная область, или вся цитограмма может сократиться до шарообразной формы. Цитограмма внизу принадлежит собаке с парвовирусным энтеритом и тяжелой лейкопенией/нейтропенией с подавляющим преобладанием лимфоцитов (>90%).

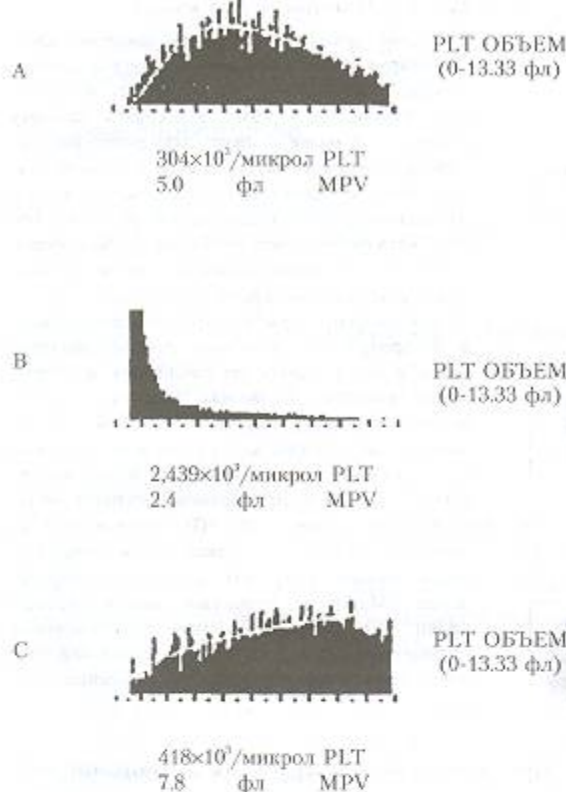


Рис. 2.7. Тромбоцитная (PLT) гистограмма для протокола «Н-1». Иллюстрирует распределение тромбоцитов различного размера. А — нормальная тромбоцитная гистограмма собаки. Средняя гистограмма (В) имеет пик слева, указывающий на маленький размер частиц. Маленький размер был также отражен низким MPV — 2.4 фл. Это — лабораторная погрешность вследствие липемии. Липидные капли были подсчитаны как мелкие тромбоциты, ошибочно показывая большое число тромбоцитов — почти 2.5 миллиона тромбоцитов в микролитре. Гистограмма С продолжалась вправо, показывая наличие больших тромбоцитов, связанных с активным тромбоцитозом. Увеличенный MPV — 7.8 фл также отражает большой тромбоцитный объем у этой собаки с регенеративной анемией.

всех видах. Как правило, нет согласованности в распознавании незрелых нейтрофилов, токсических изменений в нейтрофилах, реактивных лимфоцитов и моноцитов, базофилов, серых эозинофилов и лейкозных клеток. Автоматизированные дифференциальные подсчеты лейкоцитов, цитогаммы и гистограммы приносят свою пользу, а в сочетании с анализом мазка крови позволяют иметь более полные и веские заключения. Определение тромбоцитов и WBC быстро выявляет клинически значимые изменения. Оценки RBC являются несогласованными, так что для количественного определения RBCs необходим микрогематокрит. Несколько качественных морфологических наблюдений WBCs, RBCs и тромбоцитов позволяют сделать клинически важные выводы. В подразделе «Методы цитологического исследования» (гл. 16) дана дополнительная информация по приготовлению, окрашиванию и анализу мазков.

Мазки должны иметь тонкую область однослойного распределения клеток. Это дает оптимальные морфологические элементы и правильное клеточное распределение (рис. 2.8). Клетки в слое находятся близко друг к другу, но их касание должно быть редким, они не должны быть искажены. Нужно, чтобы WBCs лежали плоско, представляя большую поверхность для обозрения (рис. 16.2). Клетки в тонких слоях лучше окрашиваются. Это позволяет делать хороший анализ цитоплазматических и ядерных элементов.

Однослойная область — единственное место выполнения клеточного анализа. Две частые ошибки при чтении мазков крови и цитологии состоят в попытках распознать клетки в толстых областях мазка и поврежденные клетки. В толстых областях клетки подвешены более вертикально, так что, если смотреть сверху, они имеют меньший диаметр и слишком темную окраску для правильного анализа. Дифференциальный подсчет клеток не может быть точным, если включать в него неопознанные или сомнительные клетки. В любых мазках бывает некоторое количество поврежденных клеток с искаженными формами и особенностями окрашивания, которые не следует считать.

Необходимо практиковаться в технике приготовления мазка, поскольку это позволяет предоставлять хорошие, читаемые мазки. Во время сбора крови мазки необходимо высушивать на воздухе, чтобы избежать разрушения клеток. При приготовлении мазка небольшую каплю крови помещают на одно предметное стекло и используют другое предметное стекло в качестве шпателя, который следует оттягивать назад через предметное стекло к капле крови. По мере распространения крови вдоль задней части шпателя по направлению к краям предметного стекла шпатель толкают вперед единственным плавным движением. Изменение угла шпателя изменяет размер мазка (т.е. меньший угол дает более длинный мазок). Частая ошибка состоит в том, что мазок протягивается к концу предметного стекла, вызывая потерю однослойной области (рис. 2.8). Длинные мазки получаются при использовании очень крупной капли, или если слишком много крови прилипает к задней части шпателя. Мазок должен доходить только до середины или дистально на две трети предметного стекла, чтобы однослойная область находилась в той части стекла, которая легко поддается окрашиванию и исследованию. Размер капли можно регулировать, нанося ее микрогематокритной трубкой. Если остановиться, выполняя движение распространения капли (т.е. выполнить не за одно движение), то в месте остановки шпателя ляжет толстая волна крови и не образуется одного слоя.



В. Анемичный мазок



С. Гемоцентрированный мазок



Д. Мазок слишком длинный



Е. Неровное распределение



Для предотвращения неровного мазка используйте предметные стекла хорошего качества с гладкими краями и чистой поверхностью (рис. 2.8).

Красители

Красители для гематологических и цитологических исследований обсуждаются в гл. 16.

Анализ мазков крови

Создавайте распорядок последовательного анализа и описания мазков крови. Давайте оценку всем трем клеточным типам (т.е. WBCs, RBCs и тромбоцитам) по распределению, количеству и морфологическим признакам. Не забудьте изучить тромбоциты.

Оценка тромбоцитов

Количество тромбоцитов можно определить достаточно точно (рис. 5.10). Приблизительно 8–29 тромбоцитов/100 масляно-иммерсионных полей зрения может находиться на здоровых мазках собаки. Численное определение должно быть приблизительным (например, крайне низкое, низкое, нормальное, высокое, крайне высокое), а не точной концентрацией (например, 50,000/мкл). Проверьте мазок на агрегацию тромбоцитов, поскольку тогда они распределены неравномерно, и при этом ни приблизительная оценка, ни точный подсчет тромбоцитов не будут правильными. Агрегация тромбоцитов часто встречается у кошек, следовательно, подсчетам их у кошек присуща неточность. Скопления тромбоцитов бывают большими, и их часто обнаруживают на «оперенном» крае

Рис. 2.8. Примеры мазков крови.

Хороший мазок (А) правильно помечен, идентифицируя животное, дату и другую необходимую информацию, что позволяет выявить новую патологию в мазке адресовать данному пациенту. В мазке должна быть ровно распределена тонкая область ближе к его концу. Этот тонкий одиночный слой показан четкой эллипсовидной областью справа от мазка. Более дистальный конец мазка имеет физическое искажение и нагромождение клеток. Тонкая область анемичной крови (В) занимает значительно большую часть мазка, показана большой прозрачной областью, распространяется назад к месту нанесения капли, как на левом конце рисунка. В мазках гемоцентрированной крови (С) тонкий одиночный слой — лишь узкая область, которая находится ближе к дистальному концу мазка или может отсутствовать. При использовании слишком большой капли крови мазок (D) продолжается за пределы предметного стекла, не оставляя области одного слоя для клеточного определения. Мазки с неровным распределением крови (Е) получаются при использовании предметных стекол плохого качества или при нарушении продвигающего движения по стеклу.

мазка. При обнаружении крупных и многочисленных скоплений предполагаются значительные погрешности в подсчете тромбоцитов. Наша лаборатория занимается откручиванием (с помощью вихревого миксера) крови кошек с тромбоцитарными скоплениями, и часто число тромбоцитов увеличивается от псевдотромбоцитопении до справочных норм. При откручивании редко полностью исчезает агрегация тромбоцитов, но в случаях, подобных описанным, может быть исключена тромбоцитопения как патология.

Морфология тромбоцитов

Более крупные по сравнению с нормой тромбоциты свидетельствуют об активном их выделении, но выявление таких тромбоцитов в мазке не считается диагностическим. А более точно увеличенный MPV не проводит дискриминации между различными случаями тромбоцитопении у собак, включая иммунную тромбоцитопению, заболевание костного мозга и диссеминированную интраваскулярную коагуляцию. Крупные тромбоциты и увеличенный MPV могут присутствовать у животных с регенеративными анемиями или лейкоцитозом при отсутствии тромбоцитопении без более ясной причины, чем генерализованное раздражение костного мозга. Длинные тубулярные тромбоциты являются большими образованиями, отражающими активное выделение тромбоцитов из тубулярных вытяжений мегакариоцитов.

Выявление тромбоцитов неправильной формы с псевдоподами, вероятно, случается только вследствие активации при обращении с мазком. В тром-

боцитах инфицированных собак морулы *Ehrlichia platys* можно увидеть, но в небольшом количестве для достоверного подтверждения.

Оценка лейкоцитов

Один из методов оценки WBCs — сканирование мазков с использованием $\times 10$ объектива микроскопа и субъективное определение числа WBCs как большего или меньшего по сравнению с нормой. Следите на всем протяжении мазка и на его конце за возможным неровным распределением WBCs. Соответствующие определения (т.е. слабый, умеренный или выраженный) добавляют к выявленному лейкоцитозу или лейкопении. Другой метод — подсчитать WBCs в нескольких десятках полей зрения объектива однослойной области, где узнать разницу в определении тромбоцитов и WBC. В нашей лаборатории число между 18 и 51 WBC на 10 полей объектива свидетельствовало о нормальном числе WBC для мазков собаки. Корреляция WBC на 10 полей и фактического числа WBC была хорошей, при $r = 0.87$ (Tvedten, Grabski and Frome, 1988). Поскольку точность нарушается при значении WBC на 10 полей больше 60 (слишком многочисленны для точного подсчета), то прекращайте подсчет при этом показателе и не пытайтесь дифференцировать величину лейкоцитоза, основываясь на числе WBC на 10 полей. Этот метод зависит от ровного распределения WBCs в мазке.

При неровном распределении WBCs обычно собираются у «оперенного» края мазка, что дает ложнонизкое определение WBC.

Агрегация лейкоцитов

Сильная агрегация WBCs в пробирках крови с ЭДТА встречается чаще у кошек, чем у собак. Сбор крови с другими антикоагулянтами (например, гепарин, цитрат) иногда предотвращает или замедляет агрегацию и позволяет более точный общий подсчет WBC. У кошки с большими скоплениями агрегатов WBC число WBC в крови с ЭДТА составляло 36,920/мкл, но увеличилось до 64,650/мкл, когда кровь была собрана в пробирку с гепарином и немедленно подвергнута анализу. Однако по прошествии 15–30 минут WBC кошек также агрегируются.

Дифференциальный подсчет лейкоцитов

WBCs регистрируют в абсолютных (клетки/микрол) и относительных (%) дифференциальных числах. Относительное дифференциальное число определяется путем выявления 100–200 или более WBCs и определением процентной доли каждого типа WBC. Процентная доля каждого типа (например, 18% эозинофилов) умножается на общее число/мкл WBC для получения абсолютного

числа каждого типа WBC (например, 1 300 эозинофилов/мкл). Оценка абсолютных чисел является более согласованной (гл. 4).

Морфология лейкоцитов

Левый сдвиг. Левый сдвиг обычно свидетельствует о воспалительном процессе. Необходимо соблюдать точность и последовательность в выявлении незрелых несегментированных нейтрофилов (N-segs). Микроскописты часто непоследовательны в определении зрелости нейтрофилов и, таким образом, в определении наличия или отсутствия левого сдвига. Точно так же, как не существует критериев последовательной идентификации личности как зрелой, нет и критериев, способных описать превращение палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов в сегментированные нейтрофилы. Последние достигают различных морфологических признаков зрелости, чем и отличаются от палочкоядерных гранулоцитов. Признаки таковы.

1. Форма: очаговое сужение (индентация) края ядра (формирование дольки) с потерей параллельных сторон.

2. Тонкое ядро.

3. Вытянутое ядро.

4. Крупное скопление ядерного хроматина.

5. Неровный край ядра (в месте выступа хроматиновых скоплений).

Когда нет уверенности в том, чем является клетка — палочкоядерным гранулоцитом или сегментированным нейтрофилом, называйте нейтрофил seg, поскольку segs обычно чаще встречаются, чем базофилы. При сепсисе или эндотоксемии происходит патологическое развитие нейтрофилов, и тогда сложно или даже невозможно последовательно определить различные стадии их созревания.

Величина левого сдвига отражает тяжесть воспаления. Нейтрофилы младше segs — это палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты, метамиелоциты, миелоциты, промиелоциты и миелобласты. Все незрелые нейтрофилы называются N-segs, и в крови это обычно палочкоядерные гранулоциты, поскольку костный мозг предпочтительно выделяет наиболее зрелую форму нейтрофилов. При левом сдвиге с N-segs необходимо записывать каждый тип нейтрофилов для отражения тяжести левого сдвига.

Токсические нейтрофилы. Значительные токсические изменения в нейтрофилах («Цветной препарат 2F») свидетельствуют о токсемии. Если речь идет о токсическом изменении, следует указывать одновременно число пораженных нейтрофилов и степень токсичности. При слабой токсичности или небольшом количестве пораженных нейтрофилов клинических признаков токсемии

может не быть, но при умеренных или тяжелых токсических изменениях в большинстве клеток они достаточно выражены. Наиболее тяжелый процесс происходит вследствие бактериальных токсинов, что часто связано с энтерическим заболеванием (например, парвовирусной диареей) или другими граммотрицательными бактериальными инфекциями. Другие токсины также могут становиться причиной токсических изменений. Наша лаборатория пользуется следующими параметрами для единства результатов (заметьте, что 0–4% токсических нейтрофилов является незначительным количеством): мало — 5–10%, умеренно — 11–30%, и много — более 30%.

Степень токсичности является субъективной. Тельца Dohle в нейтрофилах кошек появляются настолько часто, что такие нейтрофилы не становятся токсичными. В нейтрофилах собак при слабой токсичности присутствуют только тельца Dohle, и если выявлено всего несколько, то их можно считать незначительными. Более тяжелая токсичность (например, множество 2+–4+ токсичных нейтрофилов) обычно отражает клиническую токсемию, и прогноз будет ухудшаться с увеличением токсичности. Сильно токсичные нейтрофилы имеют характеристики, перечисленные в табл. 2.5 в гл. 4.

Реактивные лимфоциты. У реактивных лимфоцитов выступающая плазма темно-синего цвета, что является результатом повышенного белкового синтеза и увеличенной мРНК в цитоплазме. Ядро может подвергнуться бластной трансформации и иметь извитую форму. Отдельные клетки бывают только слегка увеличенными лимфоцитами или превращаются в большие бластные клетки. Редкие реактивные лимфоциты распространены в мазках крови как больных, так и здоровых животных. Многочисленные реактивные лимфоциты у больных животных говорят о сильном антигенном раздражении, но их число не является достаточным показателем силы иммунных реакций. У молодых животных реактивных лимфоцитов больше. Многочисленные бластные клетки, преобразованные из лимфоцитов, могут ошибочно имитировать острую лимфобластную лейкемию (ALL).

Таблица 2.5

Особенности токсичных нейтрофилов
и схема градации

Степень токсичности	Морфологические особенности токсичности
1+	Присутствуют только тельца Dohle
2+ или 3+	Разная интенсивность цитоплазматической базофилии, губчатость и/или токсическая грануляция
4+	Клетки слишком токсичны для дифференциации от реактивных лимфоцитов или реактивных моноцитов

Лейкемия. Признаки лейкемии — выраженный лейкоцитоз и множество бластных клеток с крупными ядрами, выступающими ядрышками и тонким незрелым хроматином (гл. 4). Клетки, которые трудно распознать, можно отнести к категории «бластных» или «атипичных клеток» при выполнении дифференциального подсчета WBC. Избыточные миелобласты и програнулоциты означают гранулоцитарную лейкемию. Многочисленные лимфобласты указывают на ALL (гл. 4).

Определение эритроцитов

Определение количества RBC крови не бывает последовательным вследствие различной толщины приготавливаемых вручную мазков. Следите за интенсивностью микроскопического окрашивания предметного стекла и длиной однослойной области. Мазки крови животных с тяжелой анемией микроскопически бывают бледными на белом фоне, тогда как мазки пациентов с нормальным PCV — красно-оранжевые. В последних однослойная область представляет собой от небольшой до умеренной эллиптической области, находящейся близко к «оперенному» концу мазка (рис. 2.8). В мазках сильно анемичной крови однослойная область продолжается дальше и доходит даже к месту нанесения капли крови (рис. 2.8). В гемоконцентрированной крови (например, дегидратация), однослойная область небольшая или отсутствует.

Морфология эритроцитов

Многим морфологическим изменениям RBC даны греческие и английские названия. Некоторые из них являются диагностическими, например, полихромазия (т.е. ретикулоцитоз), микроцитогипохромные клетки, сфероциты, аутоагглютинация, «монетные столбики», тельца Хайнца, паразиты крови и RBCs с включениями телец чумы (рис. 2.9; «Цветные препараты 2A–2D»). Некоторые изменения RBC не имеют клинической значимости, например, анизоцитоз, пойкилоциты, эллиптоциты, кодоциты и лептоциты (гл. 3).

Морфологию RBC следует оценивать на толстом конце однослойной области мазка. На ее тонком конце (т.е. ближе к «оперенному» концу) RBCs искажаются и теряют свою форму. Используйте внешний вид RBCs и WBCs для распознавания правильных областей, чтобы оценить мазок. RBCs собаки в норме должны проявлять центральную бледность в правильных областях мазка.

Для интерпретации значимости необходимо знать частоту морфологических изменений RBC. Аномальные RBCs обнаруживают в небольших количествах в мазках здоровых животных, и если они редкие, то не обращайтесь внимания.



Рис. 2.9. Терминология эритроцитов.

Под рисунками некоторых морфологических изменений красных клеток крови даны распространенные термины и их синонимы. Здесь они показаны так, как видны на мазках, окрашенных по Райту, за исключением ретикулоцитов и телец Хайнца, которые предпочтительней окрашивать новым метиленовым синим (NMB). Два нормальных эритроцита показаны для сравнения.

Полихромазия. Полихромазия крови, окрашенной по Райту (т.е. по типу Романовского), говорит об увеличении количества больших, более синих RBCs, т.е. полихроматофилов, которые являются теми же ретикулоцитами собак и агрегированными ретикулоцитами кошек, видимые на мазках, окрашенных новым метиленовым синим (NMB). При этом ретикулоциты имеют темные гранулы, расположенные линейно (ретикулярно). Полихромазия указывает на увеличение выделения молодых макроцито-гипохромных клеток из костного мозга при регенеративных анемиях (гл. 3). Сравнительными нормами для количественного определения ретикулоцитов и полихроматофилов являются следующие показатели: у собак норма — 1%, легкое повышение — 1–4%, значительное увеличение — 21–50%. Для агрегированных ретикулоцитов кошек и полихроматозии норма — менее или равно 0,4%, легкое увеличение — 0,5–2%, умеренное увеличение — 3–4% и заметное увеличение — более или равно 5% (Perman and Schall, 1983). Величину полихроматозии следует записывать.

Сфероциты. Анализ мазка крови часто бывает диагностическим при гемолитических анемиях. Сильные морфологические изменения RBCs являются специфическими для определенных патологических состояний (гл. 3). О гемолитической анемии свидетельствуют умеренные или избыточные

сфероциты, аутоагглютинация или и то, и другое. Для выявления сфероцитов в крови собак исследуйте однослойную область мазка, где любые RBCs лежат плоско и в норме проявляют центральную бледность (рис. 2.9). По сравнению с ними сфероциты имеют меньший диаметр и более темный оранжевый цвет, у них отсутствует центральная бледность («Цветной препарат 2С»). В толстых областях и рядом с «оперенным» краем мазков в нормальных RBCs собак отсутствует центральная бледность, и они имитируют сфероциты, поэтому необходимо при исследовании быть внимательными. У RBCs кошек в норме отсутствует центральная бледность, так что давать оценку сфероцитам не рекомендуется.

Аутоагглютинация. Этот процесс является иммунной агрегацией RBCs в виноградно-подобные грозди. Истинная аутоагглютинация эквивалентна положительной реакции Кумбса, она верный признак гемолитической анемии. Как аутоагглютинация, так и выраженные «монетные столбики» могут быть видимыми под микроскопом в пробирке, где скопления RBCs текут подобно песку в волнах пляжа. Образование «монетных столбиков» — это связывание RBCs в цепочки, напоминающие кучки монет. У собак в норме содержится несколько «монетных столбиков», у кошек их бывает больше. Увеличение «монетных столбиков» в однослойной области мазка крови собак обычно бывает след-

ствием увеличенного фибриногена и гаммаглобулинов при воспалительном процессе. Аутоагглютинацию можно дифференцировать от «монетных столбиков», если смешать кровь с равным или большим количеством солевого раствора и рассмотреть ее как влажный препарат под микроскопом. Под воздействием солевого раствора происходит рассасывание крупных и микроскопических скоплений RBCs — «монетных столбиков», но не аутоагглютинации («Цветные препараты 1В — 1F»).

Другими диагностическими показателями при наблюдении RBC, указывающих на регенеративные анемии, являются *паразиты крови и тельца Хайнца*. Гипохромные эритроциты и выраженный пойкилоцитоз бывает при *железодефицитной анемии* (гл. 3). Анизоцитоз (т. е. колебания в размере) бывает наибольшим, когда связан с сильной *полихромазией* (крупные RBCs) и *сфероцитозом* (RBCs меньшего диаметра) при гемолитической анемии.

Пойкилоцитоз. Это различные формы RBC. Их следует классифицировать по типам (рис. 2.9). Эхиноциты (например, приобретение зазубренных очертаний) обычно бывают артефактами. Они могут быть многочисленными при некоторых метаболических заболеваниях, иметь равномерные, обычно заостренные или изредка округлые проекции от поверхности RBC. Эти проекции, если смотреть на них сверху клетки, напоминают точки и крошечные буквы *o*, что может симулировать кольцевидные формы *Haemobartonella*. Включения *тельца чумы собак* редко встречаются в RBCs и WBCs («Цветные препараты 2D и 2E»), но при наличии являются диагностическими.

Акантоциты. Они имеют несколько неровных проекций с закругленными концами, часто образующими почку. Некоторые RBCs напоминают и акантоциты, и эхиноциты, поскольку имеют малочисленные заостренные проекции, неправильные по длине. Они называются эхиноакантоцитами. У собак акантоциты связаны с гемангиосаркомой и измененным липидным метаболизмом, например, при заболевании печени. У кошек их наблюдают при заболевании печени, включая гепатический липидоз и холангиогепатит.

Фрагментация RBC. Она может происходить вследствие метаболических нарушений или интраваскулярной травмы. Сосудистые нарушения, такие как диссеминированная интраваскулярная коагулопатия, становятся причиной образования фибриновых волокон в кровотоке, которые при ударе с RBCs могут разрушать их. Мелкие, неровные фрагменты RBC — *шистоциты* (*шизоциты*), *кератоциты*, *клетки Гельмета*, или *фрагменты RBC* (рис. 2.9).

Лептоциты. Они являются подвижными RBCs, с кажущейся избыточной мембраной. Когда распо-

лагаются на предметном стекле более плоско, чем нормальные, то становится видна увеличенная область центральной бледности, которая отличается от гипохромазии при дефиците железа толщиной и цветом ободка Hgb, а также индексами RBC. Лептоциты имеют темный ободок Hgb, тогда как у клетки с дефицитом железа он тонкий и бледный («Цветной препарат 2A»). Распространенной формой лептоцита является *кодоцит* (т. е. клетка-мишень), который имеет маленький кружок Hgb посередине области центральной бледности (рис. 2.9). Лептоциты и кодоциты относятся к неспецифическим признакам.

Многие другие формы RBC имеют описания и названия, такие как *эллиптоцит* (овальная RBC или овалокит) и *дакриоцит* (RBC в форме слезы). Если форма RBC не соответствует распространенным классификациям, следует просто регистрировать наличие пойкилоцитов и давать количественные определения от 1 до 4+. Значительный пойкилоцитоз свидетельствует об аномалии, но причина ее может быть неясной.

ДРУГИЕ АНАЛИЗЫ

Определение белка плазмы

Анализ общего белка плазмы можно провести из плазменного слоя в центрифугированной микрогематокритной пробирке. Пробирку надрезают пилкой прямо над лейкоцитарной пленкой и ломают, плазму помещают в рефрактометр. Большинство рефрактометров имеют внутреннюю шкалу для общего белка плазмы и шкалу для относительной плотности мочи. Если шкала градуирована только для рефрактивного индекса, то нужна таблица перевода, чтобы перевести индекс в белковую концентрацию. Поскольку статус гидратации влияет как на белок плазмы, так и на PCV, то их исследование помогает выявить анемию, полицитемию или белковые нарушения.

Фибриноген и белки острой фазы

Фибриноген является плазменным белком острой фазы; его количество начинает увеличиваться с началом воспалительного процесса, продолжает расти несколько дней и остается повышенным до устранения воспаления. С-реактивный белок, гаптоглобин и альфа-2 глобулины в сыворотках на электрофоретограммах сывороточных белков (SEPs) являются другими белками острой фазы, указывающими на воспаление. Уровень фибриногена можно определить посредством модификации исследования белка плазмы. Его рассчитывают как разность в концентрациях белка в плазме с подогревом плазмы и без него. Одним показанием является концентрация белка в плазме из приготовленной обычным способом микрогематокритной трубки, с использованием рефрактометра.

Другим — концентрация белка в плазме после подогрева другой микрогематокритной трубки при 56–58 °C в течение 3 минут. Фибриноген преципитируется подогревом, а затем удаляется центрифугированием. Различие между двумя показаниями рефрактометра является уровнем фибриногена. Чаще всего это используется для выявления болезней у крупного рогатого скота и лошадей, но можно применить также для определения воспалительных заболеваний у собак и кошек. Образование фибрина в сывороточных образцах животных с тяжелым воспалительным заболеванием и повышенным фибриногеном (особенно у лошадей) может продолжаться дольше обычного времени образования сгустка и даже в пузырьках с сывороточной пробой в биохимических анализаторах. Сгустки, образовавшиеся позже, могут закупорить пипетки, и как следствие, короткие образцы тоже показывают ошибочно низкие биохимические результаты.

Рост образования «монетных столбиков» на мазках крови вызывается повышенными уровнями фибриногена и глобулинов. «Монетные столбики» становятся причиной более быстрого осаждения RBCs. Седиментацию RBCs для контроля за воспалением можно измерить, определив скорость оседания эритроцитов (ESR). Правда, это редко используется в качестве теста в настоящее время, но внимательные наблюдатели замечают более быструю седиментацию в мазках крови в пробирках с ЭДТА тех пациентов, у которых сильное воспалительное заболевание.

Липемия, гемолиз и желтуха

Липемия (мутный, белый), гемолиз (красный цвет) и желтуха (желто-оранжевый цвет) могут быть визуально выявлены в плазме микрогематокритной пробирки («Цветной препарат 1А»). Липемия бывает при принятии жирной пищи, панкреатите, диабетическом кетоацидозе, гипотиреозе, заболевании печени и первичных жировых нарушениях (например, у шнауцеров — *гл. 8*). Липемическая плазма изменяет рефрактивный индекс, поэтому исследование белка плазмы в рефрактометре будет ошибочным. RBCs в липемической плазме бывают более хрупкими и часто растворяются *in vitro*, так что липемию нередко сопровождает гемолиз. Концентрация Hgb также становится недостоверной вследствие увеличенной оптической плотности мутной, липемической плазмы. RBCs на мазках крови имеют неясный вид, а фон становится синим и пенным.

Гемолиз часто бывает артефактом сбора и обращения с образцом, но он и показатель интраваскулярного гемолиза. Гемолитическая анемия должна быть острой и массивной, чтобы стать причиной гемолизированной плазмы, а истинный интравас-

кулярный гемолиз обязательно связан с гемоглобинурией. Артефактный гемолиз снижает значения PCV и MCV и увеличивает МСНС. Гиперхромазия (т.е. увеличенная МСНС) не является истинным повышением гемоглобина в RBCs, это следствие лабораторных погрешностей, когда подчитываются тельца Хайнца в RBCs (лазерные счетчики), либо тельца Хайнца во взвесах лизированных RBCs (исследование гемоглобина).

Желтуха свидетельствует или о гемолитической анемии, или о гепатической проблеме (*гл. 9*). Некоторые лаборатории выполняют исследования от определения индекса желтухи на плазме до ее грубого количественного подсчета. Индекс желтухи сравнивает цвет плазмы с набором цветовых стандартов.

Цвет крови

Аномальный цвет крови определяется, если каплю поместить на белую фильтрованную бумагу. Коричневая кровь предполагает метгемоглобинемию. Кровь, отравленная цианидом, может быть вишнево-красной, а монооксидом углерода — ярко-красной.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОГО МОЗГА

Костный мозг обычно исследуют для того чтобы получить ответы на некоторые вопросы, возникающие после общего анализа крови. Показания для исследования костного мозга включают регенеративную анемию, устойчивые нейтропению и тромбоцитопению, полицитемию неясной этиологии или тромбоцитоз, а также атипичные клетки в крови. Краткое резюме общих заключений при исследовании костного мозга дано в табл. 2.6. Более конкретные детали диагностических подходов при некоторых нарушениях RBCs, WBCs и тромбоцитов в *гл. 3, 4, и 5*.

При исследовании пунктата и биопсии костного мозга данные бывают количественными и качественными. Определяют количество разных типов клеток. У животных с периферическими цитопениями исследование должно показать, является ли причиной уменьшенное продуцирование костным мозгом. Если это присутствует, то относительные числа конкретного типа клеток в костном мозге должны уменьшаться, хотя при неэффективном гемопоэзе паттерн менее четкий. При этом число клеток-предшественников в костном мозге может быть нормальным или увеличенным, но они не выделяют достаточно зрелых клеток в кровь. При потере (например, геморрагия, кровотечение, кровоизлияние), разрушении (гемолиз) или повышенном использовании клеток крови (диссеминированная интраваскулярная коагуляция) количество клеток-предшественников в костном мозге должно быть увеличено в пределах 1–3 дней.

Заключение	Определение
Эритроидная гиперплазия	Увеличенная пролиферация эритроидных клеток-предшественников
Эритроидная гипоплазия	Уменьшенная пролиферация эритроидных клеток
Миелоидная гиперплазия	Увеличенная пролиферация миелоидных клеток (нейтрофилы, эозинофилы, моноциты и базофилы)
Миелоидная гипоплазия	Уменьшенная пролиферация миелоидных клеток
Мегакариоцитарная гиперплазия	Увеличенная пролиферация мегакариоцитов
Мегакариоцитарная гипоплазия	Уменьшенная пролиферация мегакариоцитов
Апластическая панцитопения	Отсутствие эритроидных, миелоидных и мегакариоцитарных клеток
Лимфоидная гиперплазия	Увеличенная пролиферация лимфоцитов и клеток плазмы

К количественным данным относятся мегакариоцитарная гиперплазия или гипоплазия, эритроидная гиперплазия или гипоплазия, миелоидная гиперплазия или гипоплазия, а также лимфоидная гиперплазия. Исследование должно показать степень изменения (т.е. слабое, среднее или выраженное).

Гиперплазия/неоплазия

Увеличенная пролиферация одного или нескольких типов клеток в костном мозге может быть нормальной реакцией на повышенную потребность в RBCs, WBCs и тромбоцитах или патологическим геопластическим или диспластическим процессом. При гемолитической или постгеморрагической анемии в костном мозге должна развиваться эритроидная гиперплазия. Использование WBCs во время воспалительного процесса должно стимулировать миелоидную гиперплазию. Расход тромбоцитов иммунной тромбоцитопенией или диссеминированной интраваскулярной коагулопатией должен спровоцировать мегакариоцитарную гиперплазию, которая часто сопровождает регенеративную анемию. Системная иммунная реакция может привести к лимфоцито-плазматичной гиперплазии. Сильный сдвиг в популяции клеток в направлении незрелости (т.е. избыточные бластные клетки) или морфологическая патология костных клеток связана с лейкемией или миелодисплазией (т.е. патологическое развитие) (гл. 4).

Гипоплазия/аплазия

В костном мозге могут быть уменьшенные количества (гипоплазия) или абсолютное отсутствие (аплазия) одного или нескольких клеточных типов. Гипоплазия или аплазия указывают на то, что цитопения происходит вследствие недостаточного продуцирования костным мозгом этого типа клеток. Специфические причины этих заболеваний мозга описаны в соответствующих

главах. Периферическая панцитопения или бицитопения обычно предопределяют гипоплазию костного мозга.

Миелодисплазия

Миелодисплазия выявляет качественный порок костного мозга. Клетки-предшественники в костном мозге нормальны или увеличены в количестве, но разрушаются до попадания в кровь (т.е. неэффективный эритропоэз, дизэритропоэз — гл. 3). Миелодисплазия обычно сопровождается увеличением числа незрелых клеток и морфологическими изменениями. К причинам, которые ее вызывают, относятся вирусные, обусловленные лекарственными средствами, воспалительные, не-неопластические, пре-неопластические и неопластические состояния. Инфекция вируса лейкоза кошек может индуцировать диспластические эритроидные предшественники, включая мегалобластные рубрициты с избыточным количеством цитоплазмы (гл. 3). Противоположное ядерное: цитоплазматическое (N:C) соотношение бывает при недостаточности железа, когда последние рубрициты и метарубрициты могут медленнее продуцировать Hgb по сравнению с ядерным созреванием. Другие морфологические показатели дисплазии включают карликовые мегакариоциты и многоядерность.

Диспластические признаки, связанные с увеличенным процентным содержанием незрелых клеток в костном мозге, бывают при миелодиспластическом синдроме и лейкемии. Оба заболевания обычно связаны с генетическими изменениями в клетках-предшественниках костного мозга, которые вызывают диспластические нарушения и незревание. В норме бластные клетки составляют менее 5% от общей популяции нуклеированных клеток в костном мозге, при миелодиспластических синдромах — от 5 до 30%, при лейкемии — превышают 30% (гл. 4).

Миелофиброз/некроз

Миелофиброз — это замещение костного мозга фиброзной соединительной тканью. Данный процесс аналогичен хроническому интерстициальному нефриту, клинические симптомы которого становятся заметны только в том случае, когда почки уже почти полностью зарубцованы, но вначале их повреждение проходит незаметно. Пунктаты фиброзного костного мозга содержат мало клеток и не являются диагностическими, поэтому для гистопатологического анализа требуется биопсия коры.

Некроз или дегенерация мозга могут быть вызваны различными химическими средствами, например, химиопрепаратами или эстрогеном, а также инфекционными агентами, такими как вирус панлейкопении. Такое состояние мозга диагностируется реже, чем некроз других тканей, возможно,

Таблица 2.7

Информация, получаемая при проведении тестов трех компонентов для исследования костного мозга

Тест	Получаемая информация
Общий анализ крови	Количественная информация о всех трех типах клеток в периферической крови Морфология периферических клеток крови
Пунктат костного мозга	Морфология отдельных клеток костного мозга Соотношение клеточных типов (например, соотношение М:Е)
Биопсия костного мозга	Показатели количества клеток и запасов железа в определенном объеме костного мозга Паттерны формы Выявление не отделавшихся клеток (например, миелофиброз)

потому, что мозг «спрятан» в кости. Чаще всего некроз костного мозга обнаруживают у животных, при исследованиях новых фармацевтических препаратов или химических лечебных веществ. Некроз ткани костного мозга может сопровождаться рубцеванием (т.е. миелофиброзом).

БИОПСИЯ И ПУНКТАТ КОСТНОГО МОЗГА

Наилучший анализ состояния костного мозга можно сделать, имея данные общего анализа крови, исследования мазка крови, пунктата костного мозга и биопсии сердцевинки костного мозга. Отдельные показатели, получаемые этими методиками, приведены в табл. 2.7. Хорошим местом для биопсии и пункции является гребень подвздошной кости. Биопсии «кора-к-коре» (cortex-to-cortex) содержат определенный объем костного мозга, позволяющий выявить общую насыщенность клеток в нем и изменения их формы. В иглах для биопсии костного мозга (например, педиатрические Джемшиди или Иллинойса) есть зонды, препятствующие закупорке костной тканью. У мелких собак или кошек можно использовать иглу для сбора крови 18 размера.

Кору костного мозга можно поместить на предметное стекло для получения мазка, но предпочтительней жидкий костный мозг использовать как мягко сплюснутый или раздавленный препарат. Капля пунктата костного мозга помещается на предметное стекло, наклон которого позволяет избыточной крови стечь перед тем, как ее сплющить. Второе стекло помещают на каплю пунктата, и она распределяется между стеклами, которые отрывают друг от друга в горизонтальной плоскости. Мазок окрашивают красителем типа Райта, но здесь требуется более продолжительное время для окрашивания, чем для мазков крови: краситель должен достаточно хорошо проникнуть в более толстый слой мазка с большим клеточным насыщением.

Исследование пунктата костного мозга

Необходимо соблюдать последовательность при описании количественных и качественных аспектов клеток, находящихся в аспирационных мазках костного мозга. Основные этапы анализа заключаются в определении клеточной насыщенности, количества мегакариоцитов, миелоидного: эритроидного (М:Е) соотношения, а также в выяснении степени созревания миелоидных и эритроидных рядов. Эти наблюдения могут быть сделаны через $\times 10$ скапирующий объектив.

Насыщенность клетками

Насыщенность клетками следует оценивать как нормальную, увеличенную или уменьшенную. Это происходит путем наблюдения общей клеточной насыщенности и насыщенности тканевых фрагментов, присутствующих в большинстве мазков. Аспираты из костного мозга с нормальной клеточной насыщенностью должны иметь намного больше отдельных ядерных клеток, чем это обычно видно в крови, и включать незрелые формы. Тем не менее низкая клеточная насыщенность может быть результатом разбавления образцов периферической кровью. В этой ситуации следует провести анализ насыщенности единичных частиц (т.е. тканевых фрагментов), которые присутствуют в большинстве мазков и часто находятся рядом с «оперенным» краем.

В пределах единичной частицы определяют процентные доли пространства, занятого гемическими клетками (т.е. темно-синими) и жиром (чистый, неокрашивающийся). В норме гемическая ткань занимает от 25% до 75% единичной частицы в костном мозге.

Количество мегакариоцитов легко можно определить при использовании $\times 10$ объектива. Несмотря на колебания, клеточные мазки разных образцов и препаратов одного и того же аспирата обычно содержат в норме 10–60 мегакариоцитов.

Миелоидное:

эритроидное (М:Е) соотношение

Это соотношение сродни дифференциальному подсчету лейкоцитов при общем анализе крови. Для точного определения клеточной популяции следует сосчитать 1 000 клеток. Для клинической пользы коэффициент М:Е можно определить при выполнении двух-трех 100-клеточных подсчетов по разным мазкам. Некоторые опытные гематологи определяли коэффициент М:Е путем исследования мазков с помощью $\times 10$ объектива. Форма эритроидных клеток меньше по сравнению с миелоидными; у них грубый ядерный хроматин и темно-синяя, переходящая в оранжевый цвет, цитоплазма. Миелоидные клетки имеют ядра с тонким хроматином и серой цитоплазмой с разными

Тип клеток	Собаки	Кошки
Рубрибласты	0,2	0,2
Прорубрициты	3,9	1,0
Рубрициты	27	21,6*
Метарубрициты	15,3	5,6
Общий эритроидный объем	46,4	28,7
Миелобласты	0	0,8
Програнулоциты	1,3	1,7
Миелоциты**	9,0	5,0
Метамиелоциты**	9,9	10,6
Палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты**	14,5	14,9
Гранулоциты (преимущественно сегментоядерные)	18,7	13,5
Общий миелоидный объем	53,4	45,9
Коэффициент М:Е	1.15:1.0	1.6:1.0

* Рубрициты включают базофильные и полихромные формы.

** Нейтрофильные и эозинофильные формы объединены для миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных форм.

Информация взята из Jain NC: Schalm's Veterinary Hematology. 4th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1986.

гранулами, а у более зрелых клеток полиморфно-нуклеарная форма ядер. Нормальные коэффициенты М:Е для собак составляют 0.75–2.5, а для кошек — 1.2–2.2.

Созревание миелоидной и эритроидной линий

В нормальном костном мозге 80% ядерных эритроидных клеток должны быть относительно зрелыми (т.е. рубрициты и метарубрициты). Эти клетки можно идентифицировать по плотно сгруппированному ядерному хроматину и колебанию в гемоглобинизации цитоплазмы (табл. 2.8). Если взять миелоидные клетки, то среди них 80% должны составлять метамиелоциты, палочкоядерные нейтрофильные и сегментированные гранулоциты. Их можно распознать по ядрам, которые отделяются или полностью разделены на доли.

Гемосидерин

Гемосидерин в макрофагах виден как сине-зеленые гранулы. Регистрируйте количество гемосидерина. Его отсутствие в мозге собаки свидетельствует о железодефицитной анемии, а избыточное количество — об анемии воспалительного заболевания. Избыточный гемосидерин может быть также у собак с устойчивой регенеративной анемией.

или с гемолитической анемией.

Морфология клеток

Большинство клинически релевантных изменений в пунктате костного мозга можно выявить при использовании сканирующих объективов. В некоторых случаях исследование морфологии отдельных клеток с масляным объективом $\times 100$ может дать дополнительную информацию.

Резюме исследования мазка костного мозга

1. Определить количественную насыщенность клетками мазка:
 - а) все ядерные клетки;
 - б) плотность ядерных клеток в единичных частях;
 - в) количество мегакариоцитов.
2. Определить коэффициент М:Е.
3. Подтвердить степень и полноту созревания каждой клеточной линии.
4. Определить запасы железа (т.е., гемосидерина).
5. Выявить морфологические аномалии, такие как неоплазия, дисплазия, инфекции и воспаление.
6. Сделать заключение из полученной информации.

Литература

- Brown SA, Barsanti JA: Quantitative buffy coat analysis for hematologic measurements of canine, feline, and equine blood samples and for detection of microanemia in dogs. *Am J Vet Res* 1988; 49:321–324.
- Jain NC: Schalm's Veterinary Hematology. 4th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1986.
- Knoll JS, Rowell SL: In-clinic analysis, quality control, reference values and system selection. In *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26:981–1002.
- Levine RA, Hart AH, Wardlaw SC: Quantitative buffy coat analysis of blood collected from dogs, cats, and horses. *JAVMA* 1986; 189:670–673.
- Tvedten H, Grabski S, Frome L: Estimating platelets and WBCs on canine blood smears. *Vet Clin Pathol* 1988; 17:4–6.
- Tvedten H, Haines C: Canine automated differential leukocyte count: Study using a hematology analyzer system. *Vet Clin Pathol* 1994; 23:90–96.
- Tvedten H, Korcal D: Automated differential leukocyte count in horses, cattle and cats using the Technicon H-1E hematology system. *Vet Clin Pathol* 1996; 25:14–22.
- Tvedten H, Scott M, Boon GD: Interpretation of cytograms and histograms of erythrocytes, leukocytes and platelets. In Bonagura JD (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII*. Philadelphia, WB Saunders, 1998, in press.

эритроцитные нарушения

Диагностика анемии

Исследование эритроидной регенерации

Анализ ретикулоцитов

Методика

Абсолютное число ретикулоцитов

Ретикулоцитарный индекс и скорректированный процент ретикулоцитов

Ретикулоцитарная реакция у собак

Ретикулоцитарная реакция у кошек

Полихромазия

Макроцитоз

Автоматизированный счетчик «Mascot Hemavet»

Анизоцитоз, широта распределения RBC и гемоглобина

Ядерные RBCs, зернистость базофилов

Сидероциты, сидеробласты

Классификация анемии при помощи среднего объема эритроцитов и средней концентрации корпускулярного гемоглобина

Нормоцито-нормохромная анемия

Макроцито-гипохромная анемия

Микроцито-гипохромная анемия

Макроцито-нормохромная анемия

Регенеративная анемия

Анемия кровопотери

Внешняя кровопотеря

Возрастные изменения

Внутренняя кровопотеря

Гемолитическая анемия

Иммуноопосредованная анемия

Сфероцитоз

Аутоагглютинация

Иммуноопосредованная гемолитическая анемия кошек

Тест Кумбса

Болезнь «холодного» гемагглютиниана

Анемия с тельцами Хайнца

Экцентроциты

Анемия с тельцами Хайнца у собак

Анемия с тельцами Хайнца у кошек

Метгемоглобинемия

Паразиты крови

Haemobartonella felis

Haemobartonella canis

Babesia canis

Cytauxzoon felis

Токсичность цинка

Гипофосфатемия

Недостаточность пируваткиназы

Другие наследственные гемолитические анемии

• Нерегенеративная анемия

Диагностический подход

Вторичная анемия

Анемия воспаления

Анемия хронического заболевания почек

Анемия хронического заболевания печени

Гипотиреоз и гипoadренокортикоз

Диагнозы нарушений костного мозга

Панцитопения или бицитопения

Апластическая панцитопения и миелофиброз

Истинная аплазия красных клеток крови

Дизеритропоэз

Гематологические дискразии, вызванные лекарственными препаратами

Эстрогенная токсичность

Токсичность сульфадиазина

Токсичность фенилбутазона

Инфекции

Ehrlichia canis

Вирус лейкоза кошек

Вирус иммунодефицита кошек

Вирус панлейкопении кошек

Железодефицитная анемия

• Гемотрансфузии

Тип крови

• Полицитемия

Относительная полицитемия

Абсолютная полицитемия

Первичная абсолютная полицитемия

Вторичная абсолютная полицитемия

Анемия является самым распространенным нарушением эритроцитов или красных клеток крови (RBC). Она может вызывать различные клинические симптомы (например, слабость, вялость, сердечный шум, извращенный аппетит) или быть субклинической и выявляться только в ходе общей диагностики. Вероятные причины анемии приведены в табл. 3.1, а подход к ее диагностике — в табл. 3.2.

В обзоре классификации типов анемии сосудистую систему считают подвижным контейнером, принимающим из костного мозга и удаляющим одноядерные фагоциты, которые преимущественно расположены в печени, селезенке и костном мозге. Тремя основными причинами анемии являются сниженное продуцирование RBC костным мозгом, потеря крови (т.е. внешняя кровопотеря) и деструкция в теле (т.е. гемолиз). Селезенка усложняет такой упрощенный подход, поскольку содержит 20–30% эритроцитарной массы, а ее сокращение вызывает быстрые изменения в распределении путем выделения концентрированного болюса депонированных RBCs. Что касается уменьшения RBCs, селезенка может расслабиться для их депонирования, удаляя из кровообращения. Еще одной причиной анемии становится сочетание таких эффектов, как сниженное продуцирование RBC и их укороченный период жизнеспособности.

Наличие и степень тяжести анемии обычно подтверждает гематокритным числом (PCV; гл. 2). Концентрация гемоглобина и число RBC в равной степени также показывают это, но для простоты изложения в последующем обсуждении используется только PCV. Статус гидратации животного

обычно оценивают с учетом сочетания концентрации белка плазмы (PP) и PCV. Несмотря на свою специфичность, PP является клинически полезным показателем гидратации в отсутствие факторов, влияющих на него (например, потеря белка при кровотечении, кишечном или гломерулярном заболеваниях). Анализ PP не обладает специфической чувствительностью для дегидратации, но легко выполняется и вполне доступен.

Степень тяжести анемии должна быть рассмотрена при интерпретации результатов общего анализа крови. Слабая анемия часто бывает вторичной к другим патологическим состояниям (например, анемия воспалительного процесса, неоплазии, а также почечного, печеночного, алиментарного или эндокринного заболеваний). Она устраняется при коррекции первичных проблем, которые заслуживают немедленного и самого пристального внимания, поскольку могут стать причиной более тяжелой анемии. Если обнаруживаются слабые изменения при анализе крови по сравнению со справочными нормами, то это может быть следствием колебаний, связанных с возрастом или породой животного, статистической ошибкой неудачного образца или недоработки лаборатории.

Умеренные и тяжелые анемии требуют более активного и прямого диагностического и терапевтического внимания. Степень тяжести анемии, однако произвольно классифицируется в соответствии со следующими диапазонами PCV: слабая — 30–37%, умеренная — 20–29%, тяжелая — 13–19%, очень тяжелая — менее 13%. У кошек произвольная классификация такова: слабая — 20–26%, уме-

Распространенные типы анемии

Таблица 3.1

Регенеративная анемия	Нерегенеративная анемия
<p>Анемия кровопотери</p> <p>Внешняя кровопотеря</p> <p>Внутренняя кровопотеря</p> <p>Железодефицитная анемия</p> <p>Гемолитическая анемия</p> <p>Иммунная анемия</p> <p>Болезнь «холодного» гематолитина</p> <p>Паразиты крови</p> <p><i>Haemobartonella felis</i></p> <p><i>Haemobartonella canis</i></p> <p><i>Babesia canis</i></p> <p><i>Cytauxzoon felis</i></p> <p>Анемия с тельцами Хайнца и метгемоглобинемия</p> <p>Цинковая или медная токсичность</p> <p>Гипофосфатемия</p> <p>Наследственная гемолитическая анемия</p> <p>Недостаточность пируваткиназы</p> <p>Недостаточность фосфофруктокиназы</p>	<p>Вторичная анемия</p> <p>Анемия воспаления</p> <p>Анемия хронического почечного заболевания</p> <p>Анемия хронического заболевания печени</p> <p>Гипотиреоз и гипoadренкортикоз</p> <p>Заболевания костного мозга</p> <p>Апластическая панцитопения</p> <p>Миелофиброз</p> <p>Чистая аплазия красных клеток крови</p> <p>Дизэритропоэз</p> <p>Лейкемия, миелодисплазия и т. д.</p> <p>Вызванная препаратами гематологическая дискразия</p> <p>Эстрогенная токсичность</p> <p>Токсичность сульфадиазина</p> <p>Фенилбутазоновая токсичность</p> <p>Инфекции</p> <p><i>Ehrlichia canis</i></p> <p>Вирус лейкоза кошек</p> <p>Вирус иммунодефицита кошек</p> <p>Вирус панлейкопении кошек</p> <p>Железодефицитная анемия</p>

ренная — 14–19%, тяжелая — 10–13%, крайне тяжелая — менее 10%. Быстрая скорость изменения PCV должна стать сигналом к принятию срочных

мер. Животные с хронической тяжелой анемией (например, PCV 5–8%) могут жить недели и даже месяцы без проявления клинических признаков.

Таблица 3.2

Методы диагностики анемии

I. Определить степень тяжести анемии

A. Слабая анемия

1. Учесть возраст, породу и статистическую норму показателей
2. Проверить на ошибку лаборатории или образца; повторить венопункцию
3. Часто вторичная проблема (см. IV)

B. Умеренная или тяжелая анемия (см. II)

II. Исследовать реактивность костного мозга

A. Не ожидается реакции костного мозга в первые 1–2 дня

B. Ретикулоцитоз и полихромазия достигают пика к 4–5 дню

1. Выраженный ретикулоцитоз собак > 500 000/мкл
2. Выраженный агрегатный ретикулоцитоз кошек > 200 000/мкл

C. Реактивность поздней стадии через 7–14 дней

1. *Кошки*: использовать пунктатные ретикулоциты
2. Выраженный пунктатный ретикулоцитоз кошек > 1 500 000 /мкл
3. *Собаки*: использовать макроцитные гипохромные RBCs
а) цитогаммы и гистограммы RBC показывают количество

D. Индексы RBC и цитогаммы и гистограммы RBC, используемые для классификации

1. Макроцитная гипохромная регенеративная анемия
2. Нормоцитная гипохромная, нерегенеративная или пререгенеративная анемия
3. Микроцитная гипохромная железодефицитная анемия
4. Макроцитная нормохромная

E. Если достаточно регенеративная, то см. III, если недостаточно регенеративная — (см. IV).

III. Диагностика регенеративной анемии

A. Анализ мазка крови является решающим для гемолитической анемии

1. Сфероциты, аутоагглютинация, тельца Хайнца, полихромазия, паразиты крови, эксцентроциты, фрагментация RBC (интерпретация: см. в тексте)

B. Гемоглобинурия является лучшим подтверждением для интраваскулярной гемолитической анемии

C. Внутренняя кровопотеря сходна с гемолитической анемией

1. Подтвердить кровопотерю цитологией и т.д.

D. Внешняя кровопотеря

1. Часто в анамнезе
2. Склонность к гипопротеинемии и/или гипоальбуминемии
3. Проверить на тромбоцитопению или склонность к кровотечению (гл. 5)

IV. Диагностика нерегенеративной анемии является более сложной и изменчивой; диагностический подход различается в зависимости от наличествующих показателей

A. В анамнезе продолжительность, превышающая 4 и часто большее количество дней

B. Клинический анализ крови

1. Лейкограмма воспалительного процесса (гл. 4)
а) анемия воспаления является самой распространенной (легкой)
2. Лейкемия, миелодисплазия (гл. 4)
3. Тромбоцитопения
а) рассмотреть возможность *Ehrlichia* или других инфекций (гл. 15)
4. Панцитопения или бицитопения, (см. IV – F)

C. Клинический биохимический профиль

1. Анемия, вторичная к почечной или печеночной недостаточности (гл. 7 и 9)
2. Системные заболевания с различными причинами анемии

D. Микроцитные гипохромные RBCs свидетельствуют о дефиците железа

1. Цитогаммы и гистограммы RBC являются более чувствительными, чем MCV и MCHC
2. Профиль железа дает лучшее подтверждение
3. В половине случаев анемия регенеративная
4. Отсутствие гемосидерина в образцах костного мозга

E. Макроцитные нормохромные RBCs кошек (в отсутствие ретикулоцитов) свидетельствуют о ВЛК миелодисплазии (текст)

F. Исследование костного мозга выявляет многие диагнозы (текст и гл. 2)

1. Миелофиброз, апластическая панцитопения, дизэритропоэз, лейкемия, миелодисплазия, рефракторная анемия с избыточными бластами и т.д.

G. Вирусология, серология, если есть вероятность инфекции (например, лихорадка, лимфаденопатия)

H. Эндокринологическое исследование на гипотиреоз или другие дисфункции (гл. 8)

I. Токсичность

1. Проверить на тестикулярную неоплазму или доступ к эстрогену
2. Воздержаться от продолжения любой лекарственной терапии и наблюдать за восстановлением
3. Провести исследование химических веществ в окружающей среде.

RBC — красные клетки крови; MCV — средний объем эритроцитов; MCHC — средняя концентрация корпускулярного гемоглобина.

Если анемия подтверждена и установлена степень ее тяжести, то следует провести оценку эритроидного продуцирования костного мозга посредством анализа ретикулоцитарной реакции (табл. 3.3 и 3.4). Регенеративная анемия вызывается кровопотерей или гемолизом (табл. 3.2). Редуцированная или только слегка усиленная ретикулоцитарная реакция через три—пять дней после начала умеренной или тяжелой анемии говорит о недостаточном продуцировании костного мозга (т.е. нерегенеративная анемия).

Таблица 3.3

Степень эритроцитарной регенерации при анемии

Степень стимуляции	Процент ретикулоцитов	
	Собаки	Кошки*
Нормальная	1	0-0.4
Слабая	1-4	0.5-2
Умеренная	5-20	3-4
Выраженная	21-50	5+

* Указан процент агрегатных ретикулоцитов у кошек.
Взято из Perman V., Schall WB: Diseases of the red blood cells. In: Ettinger SJ (ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat. 2nd ed, vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1983.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭРИТРОИДНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Анализ ретикулоцитов

Определение количества ретикулоцитов в крови — самый последовательный способ оценки силы эритропоэза, но при интерпретации надо учитывать время начала анемии (рис. 3.1) и величину ретикулоцитоза (табл. 3.4). Подсчет ретикулоцитов должен следовать за первым общим анализом крови, если PCV меньше 30% у собак и 20% — кошек. Он показывает силу эритроидной регенерации, после этого уже нет необходимости проводить биопсию и пункцию костного мозга.

Ретикулоциты являются незрелыми RBCs, выделяемыми в увеличенных количествах здоровым костным мозгом в ответ на анемию. Для продолжения синтеза гемоглобина они имеют рибосомы (РНК), которые принимают вид синих гранул при окрашивании новым метиленовым синим (рис. 3.2). Ретикулоциты кошек подразделяют на агрегатные и пунктатные формы. Их регистрируют таким образом: абсолютное количество ретикулоци-

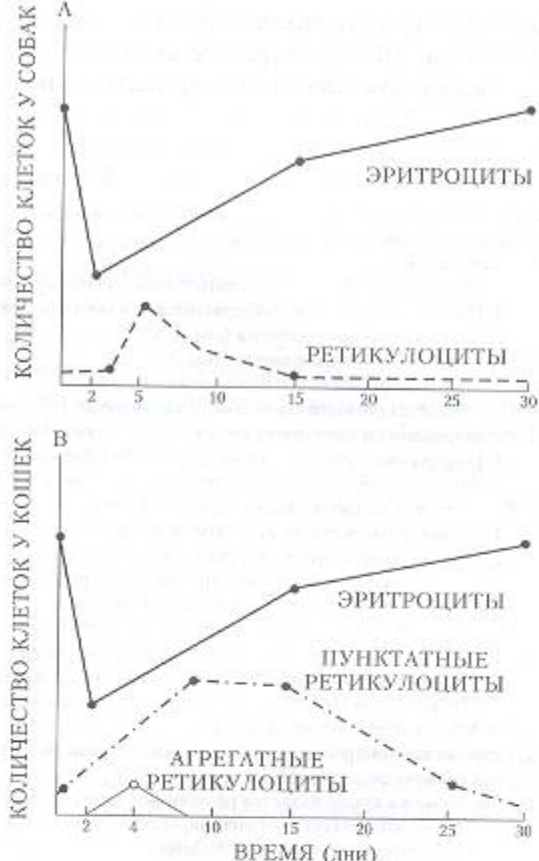


Рис. 3.1. Ретикулоциты и реакции красных клеток крови (RBC) при постгеморрагической анемии.

Восстановление эритроидной массы, показанной гематокритным числом или числом RBC, является сходным у обоих видов после одного случая кровопотери. Это быстрее всего происходит в первые две недели и медленнее в течение последующих двух недель. Ретикулоцитарные реакции у собак и кошки сильно отличаются друг от друга. Реакция агрегатных ретикулоцитов у кошки слабее, чем у собак, но похожа в своем начале и по продолжительности. Реакция пунктатных ретикулоцитов у кошки необычайно сильная и продолжительная.

тов на микролитр крови; ретикулоцитарный индекс (RI); процентная доля ретикулоцитов; скорректированная процентная доля ретикулоцитов, а также оценка полихромазии на мазках крови. Если ретикулоциты имеют больший размер, то их называют макроцитами. Макроцитоз и макроцитарная гипохромная анемия являются косвенным отражением ретикулоцитоза и реактивности костного мозга (см. далее).

Таблица 3.4

Диапазон ретикулоцитов*

Степень регенерации	Ретикулоциты (мкл) собак	Агрегатные ретикулоциты (мкл) кошек	Пунктатные ретикулоциты (мкл) кошек
Отсутствие	60 000	<15 000	<200 000
Легкая	150 000	50 000	500 000
Умеренная	300 000	100 000	1 000 000
Выраженная	>500 000	> 200 000	1 500 000

* Используется в Мичиганском университете штата Миннесота, модифицировано доктором D. J. Weiss.

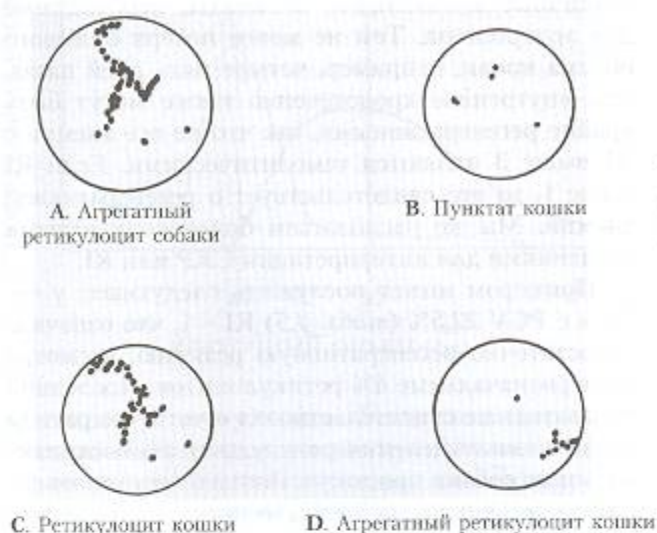


Рис. 3.2. Ретикулоциты у собаки и кошки.

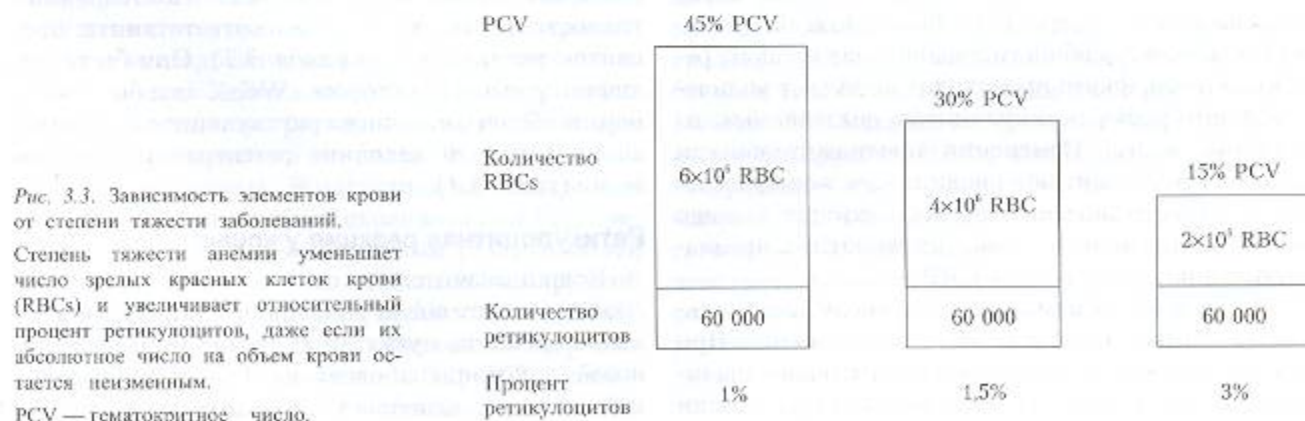
Агрегатный ретикулоцит собаки (А) обычно имеет избыточный ретикулум и считается одним типом. Ретикулоциты кошек (В—Д) подразделяются на два типа. Пунктатный ретикулоцит кошки (В) имеет только несколько гранул РНК без агрегатного образования и 10—12-дневную продолжительность жизни в крови. Агрегатные ретикулоциты кошек (С и Д) имеют отдельные (явные, четкие) агрегаты и полудневной период продолжительности жизни в крови.

Методика

Для микроскопического исследования ретикулоцитов кровь с содержанием этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) смешивают в равном количестве с витальным красителем (например, 0,5% нового метиленового синего) и инкубируют от 15 до 20 мин. Это окрашивает ретикулум как синие гранулы в ретикулоцитах. Мазок смеси высушивают на воздухе и подсчитывают 1 000 ядерных RBC для определения процентной доли ретикулоцитов. Зрелые эритроциты не окрашиваются, и в них отсутствует РНК. Ядерные RBCs (NRBCs), например, метарубрициты, являются более молодыми эритроидными клетками, также выделяемыми при регенеративной анемии. NRBCs не включают в ретикулоцитный подсчет, но записывают отдельно (см. далее). Процентная доля ретикулоцитов является неточным показателем, с колебанием результатов у разных специалистов.

Абсолютное число ретикулоцитов

Можно записывать только процентное содержание ретикулоцитов (см. табл. 3.3), но это часто бывает ошибочным, поскольку данный показатель — это соотношение ретикулоцитов к зрелым RBCs. При анемии зрелые эритроциты редуцируются в разной степени, следовательно, тяжесть заболевания преувеличивает процент ретикулоцитов (рис. 3.3). Абсолютное число ретикулоцитов подсчитывают путем умножения процентов ретикулоцитов на число RBC, так что оно колеблется в зависимости от степени тяжести анемии; оно — более последовательный показатель продуцирования костного мозга и рекомендуется в качестве единственного и лучшего показателя регенерации у собаки и кошки. При помощи данных, приведенных в табл. 3.4, определяют тончайшие градации регенерации. Однако для абсолютного числа ретикулоцитов требуется подсчет RBC, который можно осуществить либо утомительным, с определенной



Поэтапное вычисление ретикулоцитарного индекса

Шаг 1. Скорректированный процент ретикулоцитов (CRP)

CRP = % ретикулоцитов (гематокрит пациента/нормальный гематокрит).

Пример. Собака с гематокритным числом (PCV) 22,5% и 4% ретикулоцитов.

CRP = 4% (22,5%/45%) = 2%

Шаг 2. У собак, как и людей, при анемии начинается раннее выделение ретикулоцитов из костного мозга по сравнению с нормой. Эти «сдвинутые» ретикулоциты живут как обычно дольше, одного дня, что преувеличивает ретикулоцитарный процент. По этой причине CRP продолжают регулировать, деля его на предполагаемое время созревания в днях, которое колеблется в зависимости от тяжести анемии:

RI = CRP/период жизнеспособности ретикулоцитов.

Гематокрит	Предполагаемый срок жизни ретикулоцитов (дни)
45	1,0
35	1,5
25	2,0
15	2,5

Ретикулоциты в примере, указанном выше, должны жить около двух дней, когда PCV = 22,5%. Пребывание в системе кровообращения вдвое дольше удваивает процент ретикулоцитов без такого же увеличения выделения их костным мозгом. Чтобы ретикулоцитарный индекс (RI) более правильно отражал выделение клеток костным мозгом, его делят на два.

RI = 2%/2 дня = 1.

степенью неточности, ручным способом, либо при помощи автоматизированного счетчика клеток. Скорректированный процент ретикулоцитов (CRP) и RI (ретикулоцитарный индекс) являются альтернативными показателями выработки ретикулоцитов, при которых используют обычно доступный PCV вместо подсчета RBC (см. далее).

Ретикулоцитарный индекс и скорректированный процент ретикулоцитов

CRP является показателем, совместимым со степенью анемии (табл. 3.5). RI более совместим с жизнеспособным периодом ретикулоцитов собак в периферической крови. При нарастании тяжести анемии ретикулоциты, как и раньше, выделяются из костного мозга и дольше живут в крови перед созреванием в эритроциты. Более долгий промежуток жизнеспособности увеличивает процент ретикулоцитов, но это происходит не за счет количественного роста ретикулоцитов, выделяемых из костного мозга. Изменения продолжительности жизни ретикулоцитов в крови кошек в зависимости от тяжести анемии еще недостаточно хорошо исследованы, поэтому для этих животных предлагается определять только CRP.

У собак RI = 3 или большему числу свидетельствует о выраженной регенеративной реакции. При гемолитической анемии происходит более значительная ретикулоцитарная реакция, чем при анемии

внешней кровопотери, поскольку в теле остаются различные питательные элементы, необходимые для эритропоэза. Тем не менее потеря большого объема крови, например, четыре-пять дней назад, или внутреннее кровотечение также могут быть крайне регенеративными, так что не все анемии с RI выше 3 являются гемолитическими. Если RI выше 1, то это свидетельствует о регенеративной анемии. Мы не располагаем более конкретными значениями для интерпретации CRP или RI.

Примером может послужить следующее: у собаки с PCV 22,5% (табл. 3.5) RI = 1, что означало недостаточно регенеративную реакцию, несмотря на первоначальные 4% ретикулоцитов. Последний показатель не свидетельствовал о четырехкратном увеличении выделения ретикулоцитов, поскольку здоровые собаки при отсутствии анемии имеют 1% или даже меньшее количество ретикулоцитов. Самая распространенная ошибка при интерпретации ретикулоцитоза — заключение о регенеративном характере анемии на основе небольшого увеличения, полученного при использовании одного из описанных подсчетов ретикулоцитов.

Ретикулоцитарная реакция у собак

Ретикулоциты собак в норме созревают до эритроцитов примерно за один день после выделения в кровь. В процессе созревания, поскольку оно приходит так быстро, ретикулоциты представляют собой преимущественно агрегатные ретикулоциты (т.е. содержат большую массу преципитированных РНК с малым количеством пунктатных форм). Ретикулоциты собак не подразделяют на типы, хотя специалисты некоторых лабораторий не считают RBCs с одной или двумя выделяемыми гранулами как ретикулоциты. Мы считаем любую RBC с различимыми гранулами как ретикулоцит, но небольшое количество пунктатных ретикулоцитов у собак не имеет клинической значимости, учитывая большую изменчивость/погрешность в микроскопических подсчетах. Ретикулоциты у собак приблизительно равны полихроматофилам в мазках крови, окрашенных по Райту. Некоторые существующие нормы позволяют оценить степень активности костного мозга в соответствии с процентом ретикулоцитов (табл. 3.3). Они были модифицированы доктором Weiss, чтобы иметь нормы абсолютных чисел ретикулоцитов, позволяющих судить о величине регенерации костного мозга (табл. 3.4).

Ретикулоцитарная реакция у кошек

Кошки значительно отличаются от собак, поскольку имеют очень большие и клинически важные количества пунктатных ретикулоцитов как в норме, так и при заболевании. Общее число ретикулоцитов не позволяет проводить ту же интер-

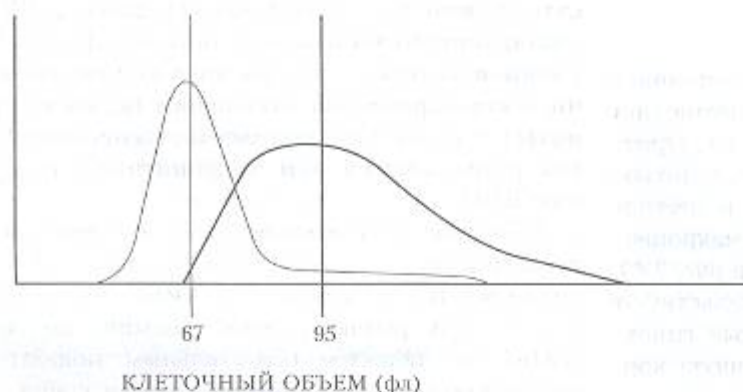


Рис. 3.4. Гистограмма распределения объема эритроцитов.

У этой собаки (миниатюрный шнауцер) был стоматоцитоз и вторичный макроцитоз. Нормальные красные клетки крови (RBCs) собаки со средним объемом эритроцитов 67 фл показаны кривой слева. Аномальные макроцитные RBCs представлены кривой справа. Увеличения ретикулоцитов не было (из Brown et al.: Erythrocyte indices and volume distribution in a dog with stomatocytosis. Vet Pathol 1994; 31: 247—250).

претацию, что и у собак. Ретикулоциты кошек должны быть разделены на пунктатные и агрегатные, что показывает серьезные различия в стадиях созревания (рис. 3.2). Агрегатные ретикулоциты быстро созревают (приблизительно за полсуток) в пунктатные, которые затем зреют медленно (почти 10–12 дней), накапливаясь в крови в значительно больших количествах, чем агрегатные ретикулоциты. Обратите внимание на табл. 3.4; при выраженной регенеративной реакции нормальное число пунктатных ретикулоцитов приближается к максимальному числу агрегатных. Протоколы анализов крови кошек, где не выявлены типы подсчитанных ретикулоцитов, не имеют смысла! О продолжительности регенеративной анемии можно судить по характеру ретикулоцитарной реакции. Например, приблизительно к четвертому дню регенеративной реакции возможна выраженная агрегатная реакция и небольшое увеличение пунктатных ретикулоцитов (рис. 3.1). Полихроматофилы в мазках крови кошек, окрашенных по Райту, отражают число агрегатных ретикулоцитов.

При сохраняющемся кровотечении или гемолитическом процессе с большим и пролонгированным оборотом RBC объединенное число пунктатных и агрегатных ретикулоцитов (главным образом, пунктатных) может достигать до 100%. Это делает подсчет ретикулоцитов утомительным. Даже при более близком к норме количестве ретикулоцитов с отсутствием телец Хайнца микроскопическое исследование является крайне неточным. Мелкие тельца Хайнца на краю RBC могут походить на пунктатные ретикулоциты, хотя первые обычно окрашиваются в более светлый синий цвет, чем рибосомы. Жидкостной цитометрический анализ крови кошек с окрашиванием РНК ретикулоцитов тиазолом оранжевым (ТО) оказался более чувствительным и надежным, чем ручной микроскопический анализ (Perkins et al., 1995). Справочные нормы для 38 клинически здоровых кошек при методе ТО составили 0,1–0,5% (8 500–42 000/мкл) агрегатных ретикулоцитов и 2–17%

(225 000–1 270 000/мкл) пунктатных ретикулоцитов.

Полихромазия

Полихромазия означает увеличенное число полихроматофилов, наблюдаемых в мазках крови, окрашенных по Райту. Полихроматофилы собак — это ретикулоциты, и следовательно, полихромазия указывает на ретикулоцитоз. Они больше по размеру, чем зрелые эритроциты, и окрашиваются в немного более синий цвет из-за наличия в плазме рибосом («Цветной препарат 1D»). Название «полихроматофильный» означает «многоцветный» вследствие оранжевого окрашивания гемоглобина и синего — РНК. Агрегатные ретикулоциты кошек имеют вид полихроматофилов, но пунктатные ретикулоциты — нет. Поэтому полихромазия в протоколе общего анализа крови кошки отражает только агрегатные ретикулоциты, тогда как полихромазия в мазке крови собаки отражает все ретикулоциты. Полихромазия обоих видов означает активный эритропоэз костного мозга. Степень полихромазии говорит о силе эритропоэза. Максимальная полихромазия (4+) указывает на максимальный эритропоэз.

Макроцитоз

RBCs размером больше нормы (т.е. макроциты) подтверждаются средним объемом эритроцитов (MCV) или цитограммами RBC и гистограммами объема RBC (рис. 3.4). Ретикулоцитоз является основной причиной макроцитоза, особенно в течение четырех-пяти дней после начала анемии. Но макроциты с отсутствием рибосом являются другими RBCs, выделенными во время ускоренного эритропоэза. Tvedten убежден, что макроцитоз или процентная доля макроцитных гипохромных RBCs является значительно более чувствительным показателем увеличенного эритропоэза (например, 7–14 дней) в поздней стадии регенеративной реакции, когда наблюдается спадение полихромазии и ретикулоцитоза (Tvedten, 1993a).

Автоматизированный счетчик «Mascot Hemavet»

Счетчик «Mascot Hemavet 3 500»* выполняет автоматизированный подсчет ретикулоцитов при помощи системы «фокусированной струи». Эритроциты, идентифицируемые как «ретикулоциты», в этой системе распознаются по размеру и внутриклеточному строению, которое сходно с макроцитарными гипохромными RBCs (показаны на рис. 2.4). Эти макроцитарные клетки обычно свидетельствуют о регенеративной реакции. Макроцитарные гипохромные RBCs должны составлять хорошую корреляцию с количеством ретикулоцитов в течение четырех-пяти дней регенеративной реакции. Корреляция автоматизированного счетчика ретикулоцитов с их ручными подсчетами составляла только 0,67 для абсолютных клеточных чисел, но 0,89 для процентных долей ретикулоцитов (Perkins and Carver, 1996 г.).

Другие причины макроцитоза таковы: артефактное набухание RBCs в пробирках, в которых кровь разбавлена ЭДТА, при пролонгированном хранении; макроцитоз, связанный с породой животного (например, у пуделей); стоматоцитоз (рис. 3.4); инфекция ВЛК. Макроцитоз накапливается часто при отправлении образцов в лабораторию или при выполнении анализа на следующий день после взятия крови. С помощью цитограммы RBC, выполненной «Bayer H-1», эту ошибку в мазке можно дифференцировать от истинной регенерации, поскольку в старых образцах целая, плотная, единая гроздь RBC становится макроцитарной и несколько гипохромной, тогда как при регенеративной анемии макроцитарные гипохромные клетки составляют вторую популяцию, смежную с нормоцитарными нормохромными RBCs (рис. 2.4).

Анизоцитоз, широта распределения RBC и гемоглобина

Анизоцитоз — это колебания в размере RBC. Широта распределения RBC (RDW) — число, получаемое автоматизированными гематологическими счетчиками для описания величины анизоцитоза. Распространенная причина повышенного анизоцитоза — регенеративная анемия с выделением незрелых макроцитов. Широта распределения гемоглобина (HDW) — это число, показывающее колебания в RBCs на основе концентрации гемоглобина. Увеличение RDW или HDW говорит о повышенной изменчивости популяции RBC и необходимости анализа мазка крови на их морфологию.

Ядерные RBCs, зернистость базофилов

К другим гематологическим признакам, предполагаемым при регенеративной анемии, отно-

сятся анизоцитоз, тельца Хауэлл-Джолли, NRBCs (метарубрицитоз) и зернистость базофилов. Они видны в мазках крови, но ни в количественном, ни в специфическом отношении не могут сравниться с такими показателями регенерации RBC, как ретикулоциты или макроцитарные гипохромные RBCs.

Обнаруженные в кровеносной системе NRBCs регистрируют как число NRBCs на 100 WBCs, или число NRBCs на микролитр. NRBCs могут выделяться при регенеративной анемии, но число NRBC не является обязательным показателем эритропоэза костного мозга у собак и кошек. Выделение в кровь NRBCs может происходить независимо от увеличения эритропоэза при заболевании селезенки, экстрамедуллярном гематопоэзе, отравлении свинцом, гиперадренокортикозе, лейкемии и других поражениях костного мозга.

Зернистость базофилов чаще всего бывает при регенеративной анемии. Она не является ни специфическим, ни чувствительным методом для диагностики свинцового отравления, которое у собак встречается редко. Но если есть подозрения на отравление свинцом, используйте токсикологию (гл. 17). Тем не менее у собак при таком отравлении могут наблюдаться базофильная зернистость и NRBCs в кровеносной системе при отсутствии ретикулоцитоза.

Сидероциты, сидеробласты

Сидероциты — это аномальные RBCs с базофильными гранулами (т.е. тельцами Паппенгеймера), напоминающими базофильную зернистость в окрашенной по Райту крови. Берлинская лазурь окрашивает железо в тельцах Паппенгеймера, но не гранулы, ассоциирующиеся с базофильной зернистостью. Сидеробласты — это ядерные эритроидные клетки в костном мозге с железоположительными гранулами. Аномальные сидеробласты имеют большее количество крупных гранул. Сидероциты и аномальные сидеробласты свидетельствуют о патологическом эритропоэзе (т.е. дизэритропоэзе). Хлорамфеникол является его причиной у собак (Harvey et al., 1985).

КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИИ ПРИ ПОМОЩИ СРЕДНЕГО ОБЪЕМА ЭРИТРОЦИТОВ И СРЕДНЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КОРПУСКУЛЯРНОГО ГЕМОГЛОБИНА

При морфологической классификации типов анемии традиционно используют индексы RBC. MCV и средняя концентрация корpusкулярного гемоглобина (MCHC) дифференцируют три распространенные категории — макроцитарно-гипохромная, нормоцитарно-нормохромная и микроцитарно-гипохромная анемия, которые играют важную роль в диагностике анемий. MCV и MCHC — средние

* Hemavet, CDC Technologies, Inc., Oxford, Connecticut.

значения для всех RBCs, таким образом, не являются таким чувствительным индикатором тенденций в отношении макроцитарных гипохромных или микроцитарных гипохромных RBCs как автоматизированные гематологические анализаторы. Например, «Bayer H-1» (рис. 2.4) может выявить небольшие популяции аномальных RBCs. Индексы RBC часто не показывают истинную анемию, особенно когда только у 5–20% RBC изменен размер или концентрация гемоглобина.

Нормоцито-нормохромная анемия

Нормоцито-нормохромная анемия — это регенеративная анемия со слишком малым количеством ретикулоцитов или других макроцитов для увеличения MCV или уменьшения MCHC. Анемия вследствие кровотечения или гемолиза, а также недавно начавшаяся (например, 1–2 дня), что предотвращает регенеративную реакцию костного мозга, является нормоцито-нормохромной и называется *пререгенеративной*.

Макроцито-гипохромная анемия

Макроцито-гипохромная анемия обычно является регенеративной с увеличенным количеством ретикулоцитов, размер которых сравнительно больше (т.е. увеличенный MCV), чем у зрелых RBCs. Ретикулоциты гипохромны (т.е. уменьшенная MCHC) вследствие незавершенного синтеза гемоглобина.

Микроцито-гипохромная анемия

Микроцито-гипохромная анемия — диагностический признак дефицита железа, который препятствует адекватной выработке гемоглобина. RBCs в данном случае маленького размера (т.е. низкий MCV) и недостаточно насыщены гемоглобином (т.е. низкая MCHC). Микроцитоз и измененный метаболизм железа часто встречаются у собак с портосистемными анастомозами и атрофией печени. Надо заметить, что у собак таких пород, как акита и шиба (Япония), RBCs в норме небольшого размера (т.е. MCV около 60 фл).

Макроцито-нормохромная анемия

Макроцито-нормохромная анемия у кошек без ретикулоцитоза говорит о ВЛК-инфекции или миелодисплазии и не связана с недостаточностью витамина B₁₂ или фолата. Макроцитоз при регенеративной анемии обычно случается из-за выделения более крупных, незрелых RBCs, и MCHC не всегда «выходит» из справочных норм, так что регенеративная анемия может казаться макроцито-нормохромной. Некоторые пудели на протяжении всей жизни имеют макроцитные RBCs (т.е., MCV > 80 фл). Макроцито-нормохромные RBCs редко свидетельствуют о недостатке витамина B₁₂

(например, синдром пониженного всасывания). Попытка такой диагностики вызывает больше путаницы, чем дает хорошие результаты. При недостаточности фолата или кобаламина (B₁₂) могут быть выявлены гиперсегментация нейтрофилов и другие миелодиспластические изменения. Макроцитарная анемия, которая реагирует на лечение фолиевой кислотой, бывает связана с применением фенитоина и метотрексата, т.е. антагониста фолата (в подразделе «Другие наследственные гемолитические анемии» речь идет о стоматоцитозе).

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ АНЕМИЯ

Взрослые животные с анемией, происходящей вследствие разрушения RBC (т.е. гемолиза) или кровопотери, должны иметь нормальный костный мозг, способный хорошо реагировать на анемию. В табл. 3.1 перечислены типы регенеративной анемии. Более 500 000 ретикулоцитов/мкл часто бывает у собак с гемолитической анемией, внутренним кровотечением или недавней внешней кровопотерей (табл. 3.3 и 3.4). Однако многие анемии не являются ни заметно регенеративными, ни полностью нерегенеративными. Слабая анемия (например, PCV у собак 30–35%, а у кошек 20–26%) может не стимулировать ретикулоцитоз, поскольку при слабом раздражении костный мозг выделяет зрелые RBCs.

При интерпретации легкого и умеренного регенеративных состояний (табл. 3.2) надо иметь в виду продолжительность анемии, ее степень тяжести и возможные множественные факторы. Кишечная неоплазма является примером ситуации, когда множественные этиологические факторы способствуют анемии. Внешняя кровопотеря может быть результатом кровотечения в кишечник. Вначале анемия должна стимулировать хорошую регенерацию костного мозга, но устойчивое кровотечение может привести к дефициту железа и белка. Опухоли часто бывают воспалены, и анемия воспалительного процесса препятствует эритропоэзу, что приводит к редуцированию выработки RBC. Таким образом, степень регенерации может подвергаться значительным колебаниям и быть меньшей, чем предполагалось.

АНЕМИЯ КРОВОПОТЕРИ

Внешняя кровопотеря часто выявляется из анамнеза или при физическом осмотре. Однако могут происходить скрытая внешняя кровопотеря в желудочно-кишечный тракт или скрытая внутренняя кровопотеря в полость тела. На желудочно-кишечное кровотечение указывает черный дегтеобразный стул или свежая кровь в стуле. Анализы на скрытую кровь в стуле часто бывают сомнительными (гл. 9), поскольку миоглобин, присутствующий

в мясных кормах, часто дает ложноположительные результаты. Цитология жидкостей может подтвердить кровотечение в полости тела (гл. 10). Количество кровотечения показывают PCV и объем жидкости. Гематологическая картина при кровопотере во многом зависит от того, когда началось кровотечение, каковы его тяжесть, характер (внутреннее или внешнее), вид, временной фактор. Все это проиллюстрировано на рис. 3.1.

Внешняя кровопотеря

PCV у взрослой собаки не отражает в полном объеме тяжесть анемии при острой кровопотере в течение одного-трех дней, пока не замещен жидкостный объем сосудистого пространства и не разжижены оставшиеся RBCs и PP. При сокращении селезенки в первые несколько часов выделяются депонированные, концентрированные RBCs в кровообращение, что может маскировать серьезность анемии. Выделение ретикулоцитов должно стать заметным по прошествии трех дней от начала кровотечения, с достижением пика ретикулоцитоза через пять дней (рис. 3.1). Улучшение PCV происходит через первые две недели, пока оно достигает нижней границы справочных норм. Впоследствии гипоксия бывает слишком слабой для стимуляции интенсивной эритропоэтиновой выработки, поэтому PCV увеличивается медленно и может вернуться к первоначальным значениям лишь через месяц.

У взрослых животных хроническое кровотечение свыше нескольких недель вызывает недостаточность железа («Цветной препарат 2А») и отрицательный протеиновый баланс, повреждая эритропоэз и продолжая ослаблять регенеративные реакции. Таким образом, анемия при кровопотере изначально (например, в первые два дня) бывает пререгенеративной, затем регенеративной, а спустя некоторое время — становится плохо регенеративной или нерегенеративной вследствие дефицита железа. У щенков и котят с маленькими запасами железа и предшествующим максимальным эритропоэзом для соответствия темпу роста такое истощение происходит быстрее.

Низкий или низконормальный уровень PP при регенеративной анемии указывает на внешнюю кровопотерю вследствие потери белка плазмы с кровью. При гемолитической анемии и внутреннем кровотечении концентрация PP бывает нормальной или слегка повышенной, поскольку нет потери белка из организма. Справочные границы PP могут быть слишком широкими, чтобы считать аномальной его концентрацию, но девиация примерно на 6,5–7,0 г/мл от среднего уровня может свидетельствовать о наличии такой тенденции. Печень и лимфоидная ткань быстрее замещают PP, чем костный мозг RBCs, поэтому гипопро-

теиния менее последовательно отражает степень тяжести внешнего кровотечения, чем PCV.

У кошек реакция PCV на кровотечение в какой-то степени аналогична реакции собак в первые две недели. Реакция агрегатных ретикулоцитов у кошек достигает пика примерно через четыре дня после начала кровотечения (рис. 3.1) (Pegman and Schall, 1983). Максимальное количество агрегатных ретикулоцитов у кошек намного ниже максимального количества ретикулоцитов у собак в сильных регенеративных реакциях. Аналогично количество полихроматофилов при выраженной регенеративной анемии намного меньше в мазках крови кошек, чем собак. Пунктатные ретикулоциты достигают пика примерно через одну неделю после начала кровотечения и могут оставаться повышенными на протяжении трех и большего количества недель. Они могут оставаться повышенными и после возвращения к норме PCV, поэтому их реакция не всегда отражает активный эритропоэз костного мозга.

Уровень агрегатных и пунктатных ретикулоцитов у кошек помогает определить время анемии. Умеренные или заметно повышенные агрегатные ретикулоциты с небольшим количеством пунктатных указывают на недавнюю анемию (например, два–четыре дня). Повышенные пунктатные ретикулоциты без повышения агрегатных свидетельствуют об анемии продолжительностью одну–три недели или о слишком слабой анемии для стимуляции реакции агрегатных ретикулоцитов.

Возрастные изменения

Необходимо учитывать изменения у щенков и котят, связанные с их возрастом. PCV у здоровых щенков двух–шестинедельного возраста составляет приблизительно 28%, а PP в норме — менее 6 г/мл. Они имеют приблизительно 3–7% ретикулоцитов в возрасте до двух месяцев. Наивысший процент — 7 — приходит на возраст до двух недель. У взрослых собак этот показатель обычно бывает менее 1%. Используя справочные значения для взрослых животных, можно прийти к неверному заключению о наличии у щенка анемии, ретикулоцитоза и гипопроотеинемии, что связано с внешней кровопотерей. Следовательно, надо пользоваться справочными нормами с учетом возраста животных (Jain, 1986) и не ожидать у щенков и котят той же величины увеличения эритропоэза во время анемии, которая бывает у взрослых особей. В период прекращения кормления матерью у котят часто бывает субклинический дефицит железа, который ограничивает эритропоэз (подраздел «Железодефицитная анемия»). Молодые животные менее интенсивно реагируют на кровопотерю, чем взрослые. Эритропоэз костного мозга у щенков и котят довольно активен и в нор-

ме имеет высокую скорость, поскольку по мере роста увеличивается. При высокой скорости эритропоэза костного мозга нельзя ожидать такого же большого его увеличения при анемии, какое случается у взрослых.

Внутренняя кровопотеря

Гематологическая картина внутренней кровопотери аналогична той, что связана с гемолитической анемией, поскольку потерянные в ткани RBCs разрушаются, а их элементы сохраняются, чтобы обеспечить максимальную реакцию костного мозга. Некоторые RBCs, потерянные в полости тела, могут вернуться в кровообращение неповрежденными через лимфатическую систему.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Гемолитическая анемия обычно диагностируется, если обнаружена выраженная регенеративная анемия при отсутствии гипопропротеинемии или других признаков кровопотери. Тщательный анализ мазка крови играет большую роль при выявлении специфических причин этого заболевания: паразитов крови, телец Хайнца или иммунного гемолитического процесса.

Гемолитические болезни можно классифицировать как интраваскулярные или экстраваскулярные («Цветные препараты 1А и 1В»). *Экстраваскулярный гемолитический процесс* является результатом фагоцитоза макрофагами в селезенке, печени и костном мозге и встречается намного чаще, чем интраваскулярный гемолитический процесс. *Спленомегалия и гепатомегалия* — проявления экстраваскулярного гемолитического процесса. *Интраваскулярный гемолитический процесс* происходит с более острой, тяжелой анемией, чем экстраваскулярный. *Гемоглобинурия* с гемоглобинемией подтверждает интраваскулярную гемолитическую анемию (гл. 7). При наличии интраваскулярного гемолитического процесса также экстраваскулярный гемолитический процесс, но его классифицируют при более тяжелой картине. Анемии с тельцами Хайнца и комплементсвязывающие иммунные анемии являются самыми частыми причинами интраваскулярного гемолитического процесса. Другие причины описываются далее.

Желтуха («Цветные препараты 1А и 1В»; гл. 9) бывает при интраваскулярном и экстраваскулярном гемолитическом процессе. Повышенная выработка неконъюгированного билирубина вследствие разрушения RBC временно превышает способность печени по его удалению. При тяжелой анемии могут также происходить гипоксические или токсические поражения печени, которые становятся причиной сниженного билирубинового метаболизма и холестаза. Концентрации билирубина часто бывают больше при интраваскулярном, чем при экстраваскулярном гемолитическом процессе вследствие более высокой скорости гемолитического процесса. Исследования сывороточного би-

лирубина (т.е. общего и неконъюгированного) редко используются для дифференциации анемий, поскольку встречается большое число исключений из предполагаемых паттернов. Для гемолитической желтухи в основном характерно присутствие неконъюгированного билирубина, но конъюгированный билирубин также повышается и диссемируется в мочу (билирубинурия).

Иммуноопосредованная анемия

Иммуноопосредованная гемолитическая анемия (ИНА) часто бывает у собак. Термина «*аутоиммунная гемолитическая анемия*» следует избегать из-за редких случаев выявления антигена, на который возникает иммунная реакция. «Аутоиммунный» говорит об иммунной реакции к собственным антигенам животного. *Haemobartonella*, ВЛК или лекарственные препараты могут вызвать анемию, которая будет не аутоиммунной, но прямо или косвенно связанной с инородным антигеном. Пропилтиоурацил у кошек и, возможно, левамизол у собак могут стать причиной ИНА. Удаление несовместимых RBCs при трансфузии является иммунным гемолитическим процессом, но не аутоиммунным.

Диагностика ИНА обычно основана на положительной реакции Кумбса (т.е. с прямым антиглобулином) или на выявлении достаточного количества сфероцитов либо истинной аутоагглютинации. Картина общего анализа крови при ИНА у собак последовательна и диагностична: умеренная или тяжелая анемия (например, PCV=16%), выраженный ретикулоцитоз (625 000/мкл), полихромазия (3+ или 4+), нормальный или слегка повышенный РР (например, 7,2 г/мл), заметный лейкоцитоз (54 000/мкл), значительный сфероцитоз (2+ или более). Такие показатели встречаются у большинства собак (около 82%), и редко обнаруживаются аутоагглютинация и тромбоцитопения (например, у 29%). RI обычно выше 3, что говорит о гемолитической анемии. Средний RI в одном из исследований ИНА составлял 4,8. Умеренный или выраженный сфероцитоз (сфероциты >4–20% RBCs) является диагностическим для ИНА за редкими исключениями. Аутоагглютинация, сохраняющаяся после разбавления образца физиологическим раствором, в достаточной степени диагностична для ИНА. Тромбоцитопения, сопутствующая ИНА, может иметь иммунное происхождение или появиться вследствие диссеминированной интраваскулярной коагуляции. Встречаются также нерегенеративные случаи ИНА, если иммунная реакция поражает ранние эритроидные клетки.

Сфероцитоз

Сфероцитоз является субъективным показателем при исследовании мазков крови. Распростра-

лены ошибки в выявлении сфероцитов, однако опытным наблюдателям под силу систематическое распознавание сфероцитов в крови собак. В RBCs кошек отсутствует центральная бледность у сфероцитов, так что простой анизоцитоз сложно отличить от сфероцитоза. Сфероциты редко определяются точно у кошек, и их нельзя использовать как основной диагностический признак ИНА у этих животных.

Количество сфероцитов влияет на диагностику. В нормальной крови могут содержаться редкие сфероциты, а некоторые типы анемии могут вызывать их слабое повышение. Для диагностики иммунной анемии требуется значительное число сфероцитов («Цветной препарат 2С»). Их можно подсчитать в однослойной области мазка крови при использовании $\times 100$ масляного объектива (увеличение $\times 1000$). Можно применять шкалу от 1+ до 4+; 1+ эквивалентно 5–10 сфероцитам на $\times 100$ масляных полей (2–4%), 2+ — 11–50 (4–20%), 3+ — 51–150 (20–60%) и 4+ — более 150 сфероцитов на поле (>60%). Заметим, что если сфероцитов менее 2%, то это не указывают в протоколе исследования.

Исключением является цинковая токсичность. Latimer и соавт. (1989) выявили 1+ сфероцитов у щенка, проглотившего монету. Интоксикации некоторых змеиных ядов могут вызывать сфероцитоз. Эксцентроциты неверно идентифицируют как сфероциты, их правильней следует называть пикноцитами.

Аутоагглютинация

Аутоагглютинация является диагностичной для ИНА. Спонтанная аутоагглютинация кровяной пробы эквивалентна положительному результату теста Кумбса, поскольку конечный момент этого теста — агглютинация RBCs. Антитела, вызывающие агглютинацию RBC без необходимости добавления реагента Кумбса, называются *полными антителами* и обычно оказываются иммуноглобулином М (IgM). Аутоагглютинацию следует дифференцировать от значительного количества «монетных столбиков», поскольку на влажном препарате она должна быть похожа на виноградоподобные грозди RBCs. «Монетные столбики» микроскопически напоминают линейные стопки монет и должны рассасываться при смешивании крови с равным или большим количеством физиологического раствора во влажном препарате. Каплю крови смешивают с физиологическим раствором на предметном стекле, накрывают покровным стеклом и подвергают макроскопическому и микроскопическому анализам («Цветные препараты 1В–1Е»). Обратите внимание: подобное разведение физиологическим раствором происходит в гематологических анализаторах. Электролитный разбавитель для

анализатора рассеивает скопления RBC в виде «монетных столбиков», тогда как аутоагглютинация сохраняется. Она может выявляться на цитограммах RBC, но также приводит к множеству лабораторных ошибок при общем анализе крови (Tvedten, 1993b).

Иммуноопосредованная гемолитическая анемия кошек

ИНА у кошек сложнее диагностировать, чем у собак. У кошек не бывает сфероцитоза и выраженного лейкоцитоза. Тест Кумбса не обладает специфичностью для какого-нибудь определенного типа ИНА. *H. felis* индуцирует ИНА с положительным результатом теста Кумбса («Цветные препараты 1D–1F»), и их можно не распознать на одиночном мазке крови. ВЛК-инфекция у кошек с ИНА или *H. felis* могут ингибировать эритропоэз, давая регенеративную анемию.

Тест Кумбса

Тест Кумбса служит для идентификации антител или комплемента на RBCs. Обычно выполняют «поливалентный прямой антиглобулиновый тест», в котором поливалентный реагент Кумбса смешивают с RBCs пациента. Такой реагент содержит специфические виды антител против различных классов антител и комплемента. При достаточном для распознавания количестве антител или комплемента в RBCs пациента и при правильном соотношении этих антител и антиглобулина происходит макроскопическая или микроскопическая гематглютинация (т.е. положительная реакция). Некоторые лаборатории используют моновалентный антиглобулин для подразделения ИНА на типы IgM или IgG, которые имеют разные клинические характеристики. Наша лаборатория прекратила использование реагента Кумбса для IgM или IgG после того как наше тестирование показало, что в большинстве случаев имели место оба типа иммуноглобулина, а не отдельные нарушения.

Тест Кумбса не обладает ни высокой специфичностью, ни чувствительностью для ИНА. Его результаты положительны только в 60–70% случаев ИНА у собак. К возможным причинам ложноотрицательных результатов относятся недостаточное количество антител на RBCs, температура при выполнении теста, неправильное соотношение *антиген:антитело* или другие технические проблемы. По прошествии некоторого времени происходит элюция антител и комплемента из RBCs в образцах крови. Пока еще неизвестно время хранения пробы крови с ЭДТА перед тестом Кумбса, поэтому результаты, полученные при исследовании отправленных по почте образцов, являются сомнительными. Раствор Альсевера хорошо сохраняет

RBCs в пленке из антител, но не так легко доступен для большинства врачей. Эффект стероидного лечения *in vivo* непредсказуем. У собак сохраняются положительные результаты теста Кумбса в течение различных периодов времени при кортикостероидном лечении ИНА.

Специфичность теста Кумбса для ИНА часто считают хорошей, но случаются положительные реакции при отсутствии признаков ИНА. Половина собак из 134, у которых была анемия с положительным тестом Кумбса, имела положительный результат на третий компонент комплемента (C_3). Но эти пациенты редко имели признаки интраваскулярной или экстраваскулярной гемолитической анемии (Slappendale, 1979). Следовательно, положительный результат теста Кумбса при отсутствии анемии или сфероцитоза может быть не диагностическим для ИНА, а вторичным для сильных иммунных реакций на раздражители (например, *Demodex*). Положительные реакции при таких состояниях, как инфекции крови паразитами, трансфузии крови и реакции на лекарственные препараты, являются истинными, когда свидетельствуют об иммунных повреждениях RBCs. Неправильно было бы полагать эти факторы ложноположительными и считать ИНА полностью «аутоиммунной».

Болезнь «холодного» гемагглютинаина

У животных встречаются клинические симптомы от антител, которые предпочтительно связываются с RBCs в охлажденной крови, т.е. в периферических капиллярных руслах (уши или лапы). Если эти антитела агглютинируют RBCs и закупоривают капилляры, то это обуславливает плохой кровоток и ишемический некроз. Болезнь «холодного» агглютинаина может быть связанным или не связанным с гемолитической анемией явлением и редко подтверждается у собак и кошек. Предполагаемыми антителами при этом заболевании являются IgM, но не все они считаются «холодными» антителами, потому что не все IgM предпочтительно действуют при холодной температуре. Антитела имеют различные характеристики, и иммунные заболевания часто классифицируются в соответствии с особенностями основных антител.

Необходима осторожность при интерпретировании результатов тестов на болезнь «холодного» гемагглютинаина, поскольку она случается достаточно редко, и большинство лабораторий не имеет достаточно опыта в правильной оценке охлажденных агглютининов. Требуется больше, чем просто держать в холодильнике образец крови и выполнить тесты на агглютинацию при холодной температуре (4 °C). RBCs необходимо отделить от плазмы с ЭДТА строго при 37 °C, чтобы избежать

связывания «холодных» агглютининов с RBC. «Холодные» агглютинины в норме находятся у собак и у людей. У последних титр должен быть больше 1:64, чтобы превысить предел нормы. Диагностическое значение у кошек и собак неизвестно. У одной из кошек с болезнью «холодного» гемагглютинаина титр «холодного» агглютинаина составлял 1:52 000 (Schrader and Hurvitz, 1983). Агглютинация RBC, произошедшая при 4 °C, должна отменяться при подогревании крови до температуры тела.

Анемия с тельцами Хайнца

Многие окислительные токсины повреждают гемоглобин, вызывая его преципитацию и образование телец Хайнца. Окрашенные тельца Хайнца не отличаются от нормального гемоглобина при окрашивании мазков по Райту, но их можно отличить, поскольку они более светлоокрашенные, единичные круглые тела в пределах RBCs, или по тому, как они выпячены из клеточной поверхности («Цветной препарат 2B»). Тельца Хайнца заметны на мазках, окрашенных новым метиленовым синим по тому же методу, который используется для мазков на определение ретикулоцитов (рис. 2.9).

Эксцентроциты

Эксцентроциты — это RBCs, но с окислительным повреждением. У них главное клеточное тело более закруглено (напоминая сфероцит) с тонкой, эксцентрической линией мембраны по одной стороне (рис. 2.9). У линии мембраны отсутствует гемоглобин, она прозрачна и часто упускается из виду. Эксцентроциты появляются в результате воздействия окислительных токсинов (например, витамина К или лука, которые также становятся причиной образования телец Хайнца).

Анемия с тельцами Хайнца у собак

Тельца Хайнца в норме не выявляют в крови собак, следовательно, их распознавание является диагностическим. У собак они мелкие, неровные и многочисленные, а не в виде классического одиночного округлого тела, выступающего как у RBCs кошек («Цветной препарат 2B»). Если есть возможность поставить диагноз анемии с тельцами Хайнца у собак, то следует в первую очередь исключить принятие внутрь приготовленного, сырого или высушенного лука. К другим токсинам относятся витамин К, метиленовый синий и медь. Витамин К₃ токсичнее, чем К₁, и сравнительно неэффективен у собак, так что его использовать не следует. S-дифенилкарбазон ошибочно применялся как антидот при отравлениях таллием собак и вызывал серьезный гемолиз. С учетом всех видов перечень причин анемии с тельцами Хайнца и метгемоглобинемии был бы почти бесконечным.

Часто как у здоровых, так и у больных кошек встречаются тельца Хайнца. Гемоглобин кошек более подвержен окислительному повреждению, а их селезенка плохо удаляет тельца Хайнца. У внешне здоровых кошек, по сообщениям, тельца Хайнца обнаруживались в 10% RBCs или несколько меньшем количестве, но при отсутствии алиментарных факторов или заболеваний, связанных с выработкой телец Хайнца, их выявляют редко. Тельца Хайнца в RBCs обычно большие (т.е. 0,5–3 мкм в диаметре) и одиночные тела. Для определения значимости телец Хайнца надо учитывать их количество и массу, PCV, реакцию ретикулоцитов и вероятность воздействия окислительных токсинов. Количество телец Хайнца в крови кошек можно считать слабым при показателе менее 10%, умеренным — от 10 до 50% и значительным — более 50%.

К окислительным токсинам, вызывающим образование телец Хайнца у кошек, относятся метиленовый синий, ацетаминофен, фенацетин, феназопиридин, пропиленгликоль, пища на основе лосося, мясное консервированное детское питание с содержанием лукового порошка. Этому способствуют и такие заболевания, как сахарный диабет, гипертиреоз, почечная недостаточность и лимфосаркома. Увеличение телец Хайнца у кошек с сахарным диабетом, гипертиреозом и лимфосаркомой происходит вследствие измененного метаболизма с выработкой окислительных промежуточных продуктов метаболизма (Christopher, 1989). Тот же процесс у кошек, питающихся полужидкой кошачьей пищей, был результатом воздействия пропиленгликоля (Управление по пищевым продуктам и лекарственным средствам запретило добавление в кошачий корм пропиленгликоля в 1994 г.).

Метгемоглобинемия

Метгемоглобин является нефункциональной формой гемоглобина, образующейся путем окисления железа в гемоглобине до двухвалентного железа. У здоровых животных приблизительно 1% оксигемоглобина ежедневно превращается в метгемоглобин, редуктазы которого редуцируют его обратно в оксигемоглобин. Иногда недостаточность редуктазы метгемоглобина наблюдается как врожденный дефект у собак, давая значительную метгемоглобинемию и цианоз. Оксигемоглобиновый метод для концентрации гемоглобина измеряет только оксигемоглобин (оксигенированную форму гемоглобина), тогда как обычный цианметгемоглобиновый метод измеряет все типы гемоглобина, включая метгемоглобин.

Метгемоглобинемию можно выявить при наблюдении цианоза слизистых мембран, коричневатого цвета измененной крови или посредством специфического тестирования на метгемоглобин, ко-

торый используют в большинстве медицинских справочных лабораторий. Если образуются тельца Хайнца, то можно подозревать метгемоглобинемию. Макроскопическая картина крови бывает первым свидетельством метгемоглобинемии, когда кровь становится более темного или коричневого цвета по сравнению с нормальной, и не будет красной под воздействием воздуха. Если капнуть кровь на белую фильтрованную бумагу, то коричневый цвет лучше заметен. При поражении более 30% гемоглобина слизистые мембраны животного могут быть темнее или цианотичными. К причинам метгемоглобинемии у собак относятся бензокаин и ацетаминофен, а у кошек — бензокаин («cetacain»), кетамин, ацетаминофен, фенацетин, метиленовый синий, DL-метионин и феназопиридин. Токсины могут стать причиной анемии с тельцами Хайнца, метгемоглобинемии или их сочетания (Jain, 1986). У кошек кетамин вызывает метгемоглобинемию, а ацетаминофен как метгемоглобинемию, так и анемию с тельцами Хайнца. Бензокаин может стать причиной как метгемоглобинемии, так и анемии с тельцами Хайнца у собак, но только метгемоглобинемии — у кошек. Метиленовый синий вызывает метгемоглобинемию без телец Хайнца у кошек. Вместе с тем надо заметить, что реакция отдельных животных может отличаться от вышеизложенных.

Паразиты крови

Haemobartonella felis

Инфекцию *Haemobartonella felis* (т.е. инфекционную анемию кошек) диагностируют посредством анализа мазка крови. Препитат красителя имеет кокковидную форму и его часто путают с организмами *H. felis*, что приводит к неправильной диагностике. Для дифференциации *H. felis* от препитата красителя необходимо распознавание как минимум двух явных кольцевидных форм *H. felis* («Цветной препарат 1D»), которые подобны маленьким буквам «о» с темным внешним кольцом и бледной внутренней частью (рис. 2.9). Кольцевидные формы видны при мельчайшем разрешении хорошего микроскопа с правильными установками конденсоров. Акридиновый, оранжевый и флюоресцентно-меченые антитела имеют свои преимущества и недостатки в сравнении с красителями типа Райта, которых обычно бывает достаточно. Паразитарные эпизоды (например, видимые *H. felis* на RBC) часто сохраняются сравнительно непродолжительно (т.е. 1–2 дня), перемежаясь периодами обнаружения в малом количестве или отсутствия микроорганизмов. Поэтому для повышения точности диагноза следует делать анализы мазков в течение нескольких дней подряд. Если взята свежая, неантикоагулированная, капиллярная кровь путем прокалывания уха ланцетом и немедленно выполнен анализ тонкого маз-

ка крови, то получают более высокую концентрацию паразитированных RBCs. В крови с ЭДТА паразиты могут отделяться от RBCs. При инфекционной анемии кошек часто бывает спленомегалия, поскольку макрофаги селезенки уничтожают поврежденные RBCs и организмы.

Haemobartonella canis

Haemobartonella canis вызывает анемию в основном у собак, которым была сделана спленэктомия. Заболеть могут собаки-носители после перенесенной спленэктомии или собаки, которым спленэктомия была сделана ранее, после контакта с инфекцией через гемотрансфузию или клещевой укус. Глюкокортикоидная терапия может привести к функциональной спленэктомии и таким образом создать предрасположенность к инфекции *H. canis*, которые различаются как четкие цепочки кокков на RBCs. Линейно расположенные кокки надо дифференцировать от преципитата красителя. Он, нанесенный на предметное стекло отдельно от кровавого мазка, явно представляя артефакт, используется для сравнения.

Babesia canis

Babesia canis может обуславливать тяжелую анемию у собак. Наблюдаются как острый интраваскулярный, так и экстраваскулярный гемолиз. Часто встречается гемоглобинурия. Переносится клещами, часто сопровождается *Ehrlichia canis* и другими патогенами. Более распространена *Babesia* у собак породы грейхаунд. Диагностика проводится при выявлении внутриэритроцитарных пирозоидных (в форме жемчужин или слез) микроорганизмов в мазках крови, особенно капиллярной, или посредством серологии. *Babesia gibsoni* имеет меньший размер по сравнению с *B. canis*.

Cytauxzoon felis

Cytauxzoon felis вызывает летальное заболевание кошек, переносится клещами. Наиболее достоверная диагностика бывает при некропии, когда выявляются большие шизонты в эндотелиальных клетках легких, селезенки и лимфатических узлах. К эндемическим областям США относятся Миссури, Оклахома, Арканзас, Миссисипи, Джорджия, Флорида и Луизиана. Мелкие пирозоидные микроорганизмы или в форме иголок обнаруживают в RBCs кровавых мазков почти у 50% больных кошек. Размеры этих тел составляют 1–5 мкм, у них имеются маленькие, периферически расположенные ядра. Клинические симптомы — желтуха, депрессия, анорексия, лихорадка и обезвоживание.

Токсичность цинка

Цинковая гемолитическая анемия происходит в результате поглощения собаками цинкосодержа-

щих предметов, например, цинковых гаек или мелких монеток. Цинк образует растворимые соли в желудочной кислоте и всасывается. Цинковая токсичность вызывает интраваскулярный гемолиз. Клинические симптомы таковы: тяжелая анемия, желтуха, лейкоцитоз, рвота и диарея. Диагноз подтверждают выявлением цинкосодержащих предметов в желудке при рентгенографическом исследовании и увеличенной сывороточной концентрацией цинка (в норме у собаки сывороточный цинк равен 0,6–2 мг/кг) (гл. 17). При цинковой токсичности (1+) может повышаться количество сфероцитов, что вызывает путаницу с IHA (Latimer et al., 1989).

Гипофосфатемия

Гипофосфатемия свидетельствует о гемолитической анемии у животных. У собак гемолиз может происходить, когда сывороточные концентрации фосфора менее 1,0 мг/дл, тогда как у кошек при более высоком показателе < 2,5 мг/дл, то есть при менее тяжелой гипофосфатемии (Justin and Hohenhaus, 1995). Диагностика гипофосфатемии (гл. 8) при гемолитической анемии усложняется распространенными лабораторными ошибками. Конъюгированный билирубин в иктеричных образцах препятствует проведению прямого анализа на неорганический фосфор (PO_4) (Alvarez et al., 1993). Желтуха влияет не на все обычные пробы PO_4 . Вследствие всего этого при исследовании концентрации неорганического фосфора может казаться уменьшенной или даже слишком низкой для измерения в сильно иктеричных образцах, тогда как на самом деле она нормальная или высокая. Если есть сомнения по поводу концентрации PO_4 , то можно провести спектрометрический анализ индуктивно удвоенной эмиссии плазмы, который модифицирован для сыворотки, используемой в токсикологических лабораториях. Гипофосфатемия также может быть осложнением инсулинотерапии.

Недостаточность пируваткиназы

Недостаточность пируваткиназы (PK) у собак является аутосомным рецессивным генетическим заболеванием, вызывающим тяжелый и устойчивый экстраваскулярный гемолиз. Характерные особенности — умеренная или тяжелая анемия (PCV — 18–25%) с выраженным ретикулоцитозом (25–45%), возможно, происходит вследствие быстрого и устойчивого оборота RBC и спленомегалии у молодых собак пород белый терьер, вестхайленд уайт терьер, гончая и др. Больные собаки умирают к трехлетнему возрасту, и во многих случаях бывают терминальный миелофиброз и остеосклероз. У RBCs с дефицитом пируваткиназы неэффективная выработка энергии, и таким образом, короткий срок жизнеспособности.

Другие наследственные гемолитические анемии

У английских прыгучих спаниелей встречается недостаточность фосфофруктокиназы. Часто бывает рецидивирующая гемоглобинурия, а также спленомегалия или желтуха, или и то, и другое. Интраваскулярный гемолиз провоцируется респираторным алкалозом, связанным со стрессовой гипервентиляцией. Диагноз подтверждают анализом активности фосфофруктокиназы RBC после исключения распространенных причин гемолитической анемии (Harvey and Giger, 1984).

Несфероцитная гемолитическая анемия была выявлена в семействе пуделей (Randolph et al., 1986). Причина не определена, но и активность РК не оценивалась. Заболевание у пуделей было с летальным исходом к возрасту трех лет. При некропсии отмечались миелофиброз, остеосклероз и широко распространенный гемосидероз, как у собак с недостаточностью РК. Наследственную несфероцитную гемолитическую анемию у гончих подвергнули экстенсивному исследованию, но причины так и не выявили (Maggio-Price et al., 1988). Анемия не была тяжелой или летальной, к тому же отсутствовали гемосидероз, миелофиброз или остеосклероз.

Карликовость у аляскинских маламутов была обусловлена стоматоцитозом (Fletcher et al., 1973). Стоматоциты — это RBCs с центральной бледностью формы зева. МСНС всегда менее 30 г/дл. По сравнению с подобранными по возрасту здоровыми собаками этой же породы у карликов анемия отсутствовала.

Миттельшнаудеры могут иметь стоматоцитоз как аутомный рецессивный признак, но при отсутствии клинических признаков анемии. У помеси миттельшнаудера с гончей наблюдались наследственный стоматоцитоз и значительный макроцитоз, очевидно, вследствие набухания RBC (рис. 3.4). PCV составлял 48%, но была слабая редукция числа RBC — $5,01 \times 10^6$ /мкл и концентрации гемоглобина — 12,5 г/дл (Brown, 1992). Стоматоцитоз встречается также при наследственном стоматоцитозогипертрофическом гастрите у собак некоторых пород.

НЕРЕГЕНЕРАТИВНАЯ АНЕМИЯ

Нерегенеративная анемия обычно нормоцитонормохромная при отсутствии диагностических изменений в RBCs. Многие ее виды бывают лишь слабыми или умеренными и хорошо выявляются при осложнениях системных заболеваний, особенно воспалительного и неопластического характера. Наибольшее диагностическое внимание уделяют первичному заболеванию. Первоначальная слабая анемия почечной недостаточности может перерасти в тяжелую. Нерегенеративная анемия тяжелой

степени может существовать отдельно или быть частью генерализованного процесса, когда нарушена выработка костным мозгом. Вероятные причины перечислены в табл. 3.1.

Диагностический подход

Вначале нужно провести исследование на наличие лейкопении, тромбоцитопении или и того, и другого одновременно (табл. 3.2). Панцитопения (уменьшение RBCs, лейкоцитов и тромбоцитов) или бицитопения (истощение двух из трех клеточных типов) обычно указывают на заболевание костного мозга, которое лучше всего диагностируется биопсией и пунктированием костного мозга (гл. 2) (Weiss, 1992; Weiss and Armstrong, 1984).

При наличии только анемии необходимо проверить индексы RBC, сделать цитограмму и гистограммы RBC, а также исследовать мазок крови, чтобы классифицировать ее: нормоцитонормохромная, микроцитонормохромная или макроцитонормохромная. *Нормоцитонормохромная анемия* является наиболее частой. Если она слабая или умеренная, то следует определить причины вторичного угнетения костного мозга. При вторичной нерегенеративной анемии костный мозг характеризуется слабым угнетением эритропоэза с адекватным количеством эритроидных предшественников. Дизэритропоэз (также неэффективный эритропоэз) бывает при наличии в костном мозге нормального или повышенного количества эритроидных предшественников, но они недостаточно выделяют молодые RBCs в кровеносную систему. Тяжелая эритроидная гипоплазия/аплазия нередко обусловлена чистой аплазией RBC. *Микроцитонормохромная анемия* указывает на дефицит железа. *Макроцитонормохромная анемия* без ретикулоцитоза у кошек часто появляется из-за миелопролиферативных нарушений ВЛК. Если не удастся выявить причину, то показан анализ костного мозга.

Вторичная анемия

Анемия воспаления

Анемия воспаления при воспалительном или неопластическом заболевании — распространенная причина нерегенеративной анемии, которая обычно слабая или умеренная, не нарастающая по тяжести. При этом наблюдается низкий уровень железа в сыворотке, а также увеличенное его количество в костном мозге и других тканях. Воспалительные изменения, обнаруженные при общем анализе крови, рассмотрены в гл. 4. При воспалении макрофаги выделяют воспалительные цитокины, включая интерлейкин-1, интерлейкин-6, которые стимулируют несколько процессов, включая лихорадку. Они же вызывают изоляцию железа в макрофагах, что редуцирует сывороточное железо

Показатели железа у собак при железодефицитной анемии, анемии воспалительного процесса и портосистемных анастомозах

	Средний показатель дефицита железа* (диапазон)	Средний показатель нормы* (диапазон)	Средний показатель при АИД** \pm SD	Средний показатель нормы \pm SD	Средний показатель при PSS*** (диапазон)
Сывороточное железо (мг/дл)	30 (8–60)	149 (84–233)	62 \pm 14	113 \pm 8	77 (24–163)
TIBC (мг/дл)	387 (234–659)	391 (284–572)	193 \pm 28	309 \pm 36	377 (302–452)
UIBC (мг/дл)	357 (216–633)	243 (142–393)			300 (184–379)
Насыщение (%)	8 (2–19)	39 (20–59)			21 (6–45)

* Harvey и соавт., (1982).

** Feldman и соавт., (1981).

*** Meyer и Harvey (1994).

TIBC — общая железосвязывающая способность; UIBC — ненасыщенная железосвязывающая способность; АИД — анемия воспалительного заболевания; PSS — портосистемный анастомоз.

и ограничивает его доступ для развития рубрицитов, таким образом замедляя эритропоэз. Срок жизнеспособности RBC также редуцирован.

Анемия хронического заболевания почек

Диагностика анемии хронического почечного заболевания подтверждается нерегенеративной анемией, обусловленной почечной недостаточностью (гл. 7). Механизм анемии более сложный, чем относительная недостаточность эритропоэтина. Ей способствуют неэффективный эритропоэз, укороченное существование RBC и кровопотеря (Weiss and Armstrong, 1984). Такой тип анемии хорошо отвечает на эритропоэтиновую терапию.

Анемия хронического заболевания печени

Анемия хронического заболевания печени вероятна при диагностировании заболевания печени (гл. 9). Патологический липидный метаболизм может вызвать изменение формы RBC (т.е. акантоцитоз, почкующаяся фрагментация) и укороченную продолжительность жизни RBC. Коагуляционные нарушения, вызванные редуцированным гепатическим синтезом коагуляционных и антикоагуляционных факторов, могут привести к кровотечению. Сниженная функция печени обуславливает дефицит питательных элементов, необходимых для гематопоэза (Weiss and Armstrong, 1984). Микроцитоз распространен у собак с портосистемным анастомозом (PSS), когда у них «функциональная недостаточность железа» с увеличенным гепатическим железом, но обычно низким сывороточным железом, нормальная общая железосвязывающая способность (TIBC) и низкий процент насыщения (табл. 3.6) (Meyer and Harvey, 1994).

Гипотиреоз и гипoadренокортикоз

Слабая анемия, вторичная к гипотиреозу и гипoadренокортикозу, обычно бывает незначительной. Эндокринная диагностика рассматривается в гл. 8.

Диагнозы нарушений костного мозга

В данном подразделе рассмотрим анемии возникающие вследствие заболеваний костного мозга.

Панцитопения или бицитопения

Панцитопения или бицитопения обычно отражает плохую выработку костным мозгом трех или двух клеточных линий, соответственно, и предполагает заболевание костного мозга. RBCs имеют самую длительную жизнеспособность, так что нерегенеративную анемию выявляют позже, чем тромбоцитопению и лейкопению.

Апластическая панцитопения и миелофиброз

Диагноз апластической панцитопении и миелофиброза подтверждается гистопатологическим исследованием биопсии коры костного мозга (гл. 2). При этих заболеваниях пунктаты костного мозга содержат мало клеток, возможно извлечение одного лишь жира, так что пунктат может оказаться плохим образцом. Биопсия костного мозга позволяет оценить структуру костного мозга, что необходимо для подтверждения гипопеллюлярности костного мозга и замещения жировой или фиброзной тканью. При замещении гемопоэтической ткани жировой состояние правильнее всего называть «апластической панцитопенией» (также апластической анемией или жировым костным мозгом). Замещение кроветворной ткани фиброзной называется «миелофиброзом». К возможным причинам апластической панцитопении относятся токсичность лекарственных препаратов, *E. canis*, вирусы и иммунные процессы.

Истинная аплазия красных клеток крови

Истинная аплазия RBC (PRCA) является тяжелой нерегенеративной анемией, при которой в костном мозге содержится малое количество эритроидных предшественников или они полностью отсутствуют, но миелоидная и мегакариоцитарная линии выглядят нормальными. Причина заболева-

ния предположительно носит иммунный характер. Антитела против клеток-предшественников эритроцитов были выявлены у четырех-восьми собак с PRCA, а также иногда встречалась положительная реакция теста Кумбса. Большинство собак реагировали на стероидную или нестероидную иммуноподавляющую терапию. PRCA иногда обуславливает парвовирусная инфекция.

Дизэритропоэз

При некоторых видах нерегенеративных анемий наблюдается нормальное или повышенное количество клеток-предшественников эритроцитов в костном мозге. Тем не менее они бывают недоразвитыми и погибают, не успев выделиться в кровь (т.е. неэффективный эритропоэз). К морфологическим изменениям в клетках-предшественниках костного мозга относятся увеличение бластных клеток, двуядерные предшественники RBC, асинхронное созревание цитоплазмы и ядра, макроциты, микроциты, мегалобласты и тельца Хауэлла-Джолли. Причины дизэритропоэза — недостаточность витамина B_{12} или фолата, дефицит железа, лекарственная токсичность, а также приобретенные или врожденные генетические изменения.

Пролиферативные нарушения рассматриваются в гл. 4. В костном мозге можно обнаружить лейкомию, миелодисплазию, анемию с избыточными бластами и другие нарушения при наличии или отсутствии атипичных клеток в крови.

Гематологические дискразии, вызванные лекарственными препаратами

К препаратам, известным как причины дискразии костного мозга у собак, относятся эстрогены, фенилбутазон, меклофенамическая кислота, сульфонамиды, квинидин, хлорамфеникол, цефалоспорины, химиотерапевтические средства, тиакетарсамид, фенобарбитал и фенотиазин. Кошки больше всего реагируют на химиотерапевтические средства, хлорамфеникол, гризеофульвин, пропилтиоурацил и метимазол.

Эстрогенная токсичность

Эстрогенная токсичность у собак может вызвать разрушение костного мозга, оставляя жировой костный мозг и апластическую панцитопению. Первые три недели, однако, общий анализ крови характеризуется тромбоцитопенией, лейкоцитозом и слабой, но прогрессирующей анемией. Общее число лейкоцитов может превышать 100 000 WBCs/мкл (рис. 3.5). Причина лейкоцитоза не выяснена. Через три недели может начаться панцитопения. Тестикулярные опухоли, обычно опухоли клеток Sertoli, также относятся к причинам панцитопении или бицитопении. Недостаточно подтверждено увеличение сывороточных концентраций эстрадиола. PCVs при анемиях, обусловленных тестикулярными опухолями, колеблются от 6 до 38%. Наблюдалось уменьшение или легкое увеличение числа ретикулоцитов. Величина тромбоцитопении 3 000–93 000/мкл.

Затяжной *estrus* у домашних хорьков также вызывает апластическую панцитопению. У невыведенных пород *estrus* сохраняется у женских особей месяцами. Анемия была тяжелой (PCV — 5–10% при норме 41–46%) у пяти хорьков (Kociba and Caputo, 1981) и нерегенеративной. Наблюдалась умеренная или тяжелая лейкопения (800–2 400 WBCs/мкл при норме 5 300–10 200). У всех хорьков присутствовала достаточно тяжелая тромбоцитопения, она стала причиной петехиальных и экхимозных кровоизлияний у одного хорька. Костный мозг характеризовался обилием жировой ткани и бедной клеточной насыщенностью. У этих животных предохранительной мерой служит овариогистерэктомия.

Токсичность сульфадиазина

Доберман-пинчеры предрасположены к сульфадиазиновым гематологическим дискразиям. У больных собак наблюдается анемия, лейкопения, тромбоцитопения или их сочетания. Наряду с этим возможны полиартрит, лимфаденопатия, полимиозит, гломерулонефрит и ретинит. Обычно выздоравливают собаки, когда препарат отменяют.

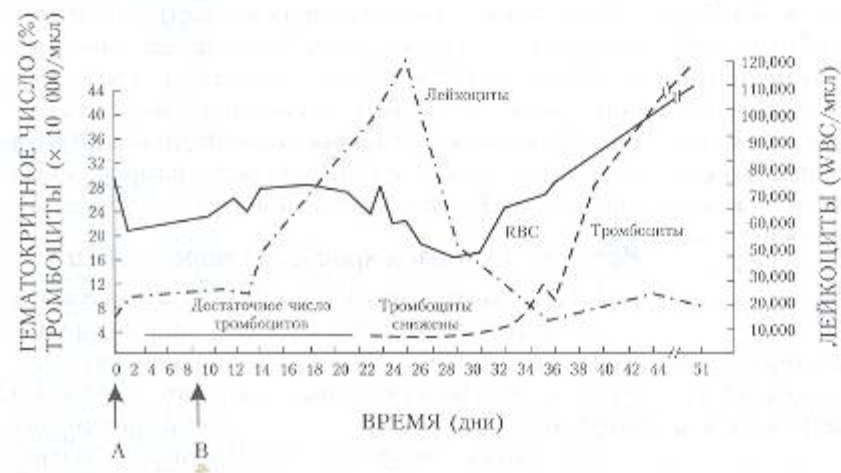


Рис. 3.5. Токсичность эстрогена у собаки.

К транзиторным, связанным со временем гематологическим изменениям у собаки с избыточной дозой эстрадиола, относились бицитопения, состоящая из тромбоцитопении и нерегенеративной анемии, и абсолютная лейкомоидная реакция: А — произошел эпизод кровотечения; В — был дан эстрадиол. RBC — красные клетки крови; WBC — белые клетки крови.

Токсичность фенилбутазона

К гематологическим дискразиям, обусловленным фенилбутазоновой токсичностью, относятся тяжелая апластическая панцитопения, транзиторная нейтропения с наличием или отсутствием тромбоцитопении, тромбоцитопения, PCVA, а также гемолитическая анемия. Собаки с фенилбутазоновой апластической панцитопенией выздоравливают редко.

Инфекции

Ehrlichia canis

Эрлихиоз у собак может быть вызван *E. canis*, которая проникает в моноциты и лимфоциты (т.е. тропическая собачья панцитопения), или *E. ewingii*, которая проникает в гранулоциты (т.е. гранулоцитный эрлихиоз), и другими видами *Ehrlichia*, (гл. 15). Эрлихиоз может вызывать нерегенеративную анемию, тромбоцитопению и лейкопению. Гематологическая дискразия — результат угнетения костного мозга и разрушения клеток крови. Антитромбоцитарные антитела сохраняются на всем протяжении инфекции *E. canis* и у некоторых собак наблюдается положительный результат теста Кумбса.

Вирус лейкоза кошек

У большинства (90%) ВЛК-инфицированных кошек изменены эритроидные параметры. В большинстве случаев ВЛК связан с нерегенеративной анемией. Свидетельствующий фактор ВЛК — макроцитоз (MCV > 52 фл) без повышения ретикулоцитов.

Вирус иммунодефицита кошек

Кошки, инфицированные вирусом иммунодефицита (ВИК), часто переносят нерегенеративную анемию. У некоторых пациентов она сопровождается нейтропенией (Fleming et al., 1991). Встречаются редкие случаи гемолитической анемии, возможно, вследствие вируса, а не вторичной инфекции *Haemobartonella*.

Вирус панлейкопении кошек

Инфекционная панлейкопения вызывает тяжелую абсолютную гранулоцитопению и лимфопению. У кошек анемия бывает легкой и может не выявляться, поскольку PCV остается в пределах справочных норм при обезвоживании организма. Она обычно носит нерегенеративный характер, но в период выздоровления число ретикулоцитов повышается.

Железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия у животных во многих регионах встречается редко. Тем не менее она

была выявлена у 11% собак с анемией во Флориде (Harvey et al., 1982). Причина — устойчивая кровопотеря из-за наличия нематод, блох или кровоточащих кишечных неоплазм. Анемия колеблется от легкой до тяжелой. Гипопротеинемия отражает недавнее и тяжелое внешнее кровотечение, но потери крови могут со временем быть возмещены организмом или замаскированы гиперглобулинемией. Щенки в норме имеют более низкие РР концентрации, чем взрослые особи, так что при оценке результатов тестов следует использовать справочные значения, отвечающие возрасту. При анемии предполагаются пойкилоцитоз и тромбоцитоз. У половины больных собак встречаются ретикулоцитоз и полихромазия, поэтому не следует исключать дефицит железа при легких или умеренных регенеративных анемиях. Анемии кровопотери изначально бывают явно регенеративными, затем прогрессируют до нерегенеративных по мере ухудшения недостаточности железа. Гемосидерин не определяется в образцах костного мозга.

Сывороточный профиль железа является лучшим подтверждением недостаточности. В период лечения следует периодически определять показатели железа, что придаст уверенность и понимание хода заболевания, поскольку хозяина и врача может тревожить медленное возвращение к норме PCV. Предполагаемые значения профиля железа при его дефиците (табл. 3.6) сравнивают с показателями железа у собак при анемии или воспалительном (табл. 3.7) заболевании (Feldman et al., 1981). TIBC отражает трансферрин — сывороточный белок, который связывает железо. Показатель сывороточного железа измеряет железо, связанное с трансферрином. Ненасыщенная железосвязывающая способность (UIBC) измеряет дополнительное количество железа, которое может связать трансферрин. TIBC — это сумма сывороточного железа и UIBC. Процент насыщенности, который указывает на доступность железа для эритропоэза, вычисляют путем деления сывороточного железа на TIBC (норма — 20–60%). Нарушение синтеза

Таблица 3.7

Сравнение параметров при анемии хронического воспаления и железодефицитной анемии

	Анемия воспалительного заболевания	Железодефицитная анемия
Индексы RBC	Нормоцитарно-нормохромная	Микроцитарно-гипохромная
Сывороточное железо	Низкое	Низкое
Общая железосвязывающая способность	Снижена	Нормальная
Железо в костном мозге	Избыточное или повышенное	Отсутствует
Сывороточный ферритин	Высокий	Низкий
Воспаление	Наличивается	Не обязательно

гемоглобина бывает в том случае, когда насыщенность менее 20%.

Железодефицитную анемию («Цветной препарат 2А») можно выявить посредством общего анализа крови. Микроцитные (т.е. $MCV < 60$ фл), гипохромные (т.е. $MCHC < 32$ г/дл) RBCs являются диагностическими для дефицита железа. Современные автоматизированные гематологические счетчики клеток проявляют большую чувствительность к выявлению малых количеств микроцитных гипохромных RBCs (рис. 2.4), чем MCV и $MCHC$, которые являются средними величинами для всех RBCs (Tvedten, 1993c). Собаки пород акита и шиба в норме имеют маленькие RBCs. Микроцитоз и уменьшение сывороточного железа часто встречается у собак с PSS, что придает схожесть с дефицитом железа (подраздел «Анемии хронического заболевания печени»).

Железодефицитная анемия, обусловленная микроцитозом, распространена у котят пяти-недельного возраста (Weiser and Kociba, 1983). К семи неделям у них прекращалась выработка микроцитных клеток. Железная недостаточность, вероятно, бывает следствием низкого содержания железа в молочном корме. Микроциты у котят выявлялись при помощи кривых распределения размера RBC. Такой метод лучше определяет микроцитоз, чем MCV (т.е. только 35% больных котят имело $MCV < 37$ фл). $MCHC$ не относится к хорошим показателям дефицита железа. Процент насыщенности железом трансферрина (TIBC) менее 25 был обусловлен выработкой микроцитных RBCs, а менее 10 — тяжелой анемией и микроцитозом.

ГЕМОТРАНСФУЗИИ

По возможности лучше избегать гемотрансфузий, если анемия не является тяжелой или не вызывает клинических симптомов. Трансфузии мешают диагностике, особенно при ПНА, а многократные гемотрансфузии повышают риск неблагоприятных реакций. Они рекомендованы при PCV менее 11% у кошек и менее 13% — у собак (Jain, 1986). Исключения делают на основе других факторов, таких как концентрации РР или иные ситуации. Донорская кровь подбирается таким образом, чтобы свести к минимуму вероятность реакций на трансфузию. К острым реакциям на гемотрансфузию относятся повышенная чувствительность, гемолиз и диссеминированная интраваскулярная коагуляция. Хронические реакции на гемотрансфузию включают короткий срок жизни неспособности перелитых клеток или иммунные реакции на собственные клетки реципиента, например, пост-трансфузионная пурпура. При пей многократные трансфузии могут привести к неожиданному уничтожению собственных тромбоцитов реципиента.

Тип крови

В идеале следует изучить типы крови пациента и донора. Альтернативно можно использовать собак-доноров с отрицательной реакцией на собачий эритроцитный антиген (DEA) 1.1, 1.2 и 7 (антигены RBC, чаще всего вызывающие трансфузионные реакции). Перед гемотрансфузией следует всегда выполнять перекрестный подбор, поскольку для собак описаны как минимум восемь разных групп крови. Три группы крови кошек были обозначены как А, В и АВ. Всего 5 мл крови типа А, перелитой кошке с кровью типа В, могут вызвать летальную реакцию. В США редко у кошек встречается кровь типа В, но у некоторых чистопородных животных (например, абиссинских, гималайских, британских короткошерстных) она бывает достаточно часто. Для идентификации DEA 1.1 и кошачьих групп А, В и АВ* применяют специальные наборы.

ПОЛИЦИТЕМИЯ

Относительная полицитемия

Относительная полицитемия обычно бывает следствием уменьшения васкулярной жидкости (т.е., дегидратации, гемоконцентрации или гиповолемии). Другой фактор — сокращение селезенки, которое является не абсолютным повышением массы RBC, но лишь сдвигом распределения концентрированного болюса RBCs из селезенки. При относительной полицитемии вследствие гемоконцентрации или дегидратации PCV должен вернуться к норме после инфузионной терапии (рис. 3.6). Гемоконцентрация часто сопровождается повышением концентрации РР, клиническими синдромами, вызывающими потерю жидкости (например, диарея или рвота), а также другими признаками гиповолемии. PCV и концентрация РР — важные показатели для гемоконцентрации, но не для диагностики обезвоживания, поскольку имеется достаточно справочных норм. Повышение PCV и концентрации РР по сравнению со средними справочными значениями может указывать на тенденцию к гемоконцентрации.

Диагностика относительной полицитемии сокращения селезенки может быть более трудная, так как нельзя с достаточной точностью прогнозировать степень сокращения или расслабления селезенки. Ее сокращение происходит после физической нагрузки, возбуждения или стресса. PCV должен вернуться к норме в пределах часа после того, как животное успокоилось.

Абсолютная полицитемия

Абсолютная полицитемия подразделяется на первичное и вторичное состояния. Но не надо путать термины *вторичная* и *относительная* полицитемия.

* Rapid Vet-II, dmslaboratories Inc., Flemington, New Jersey.

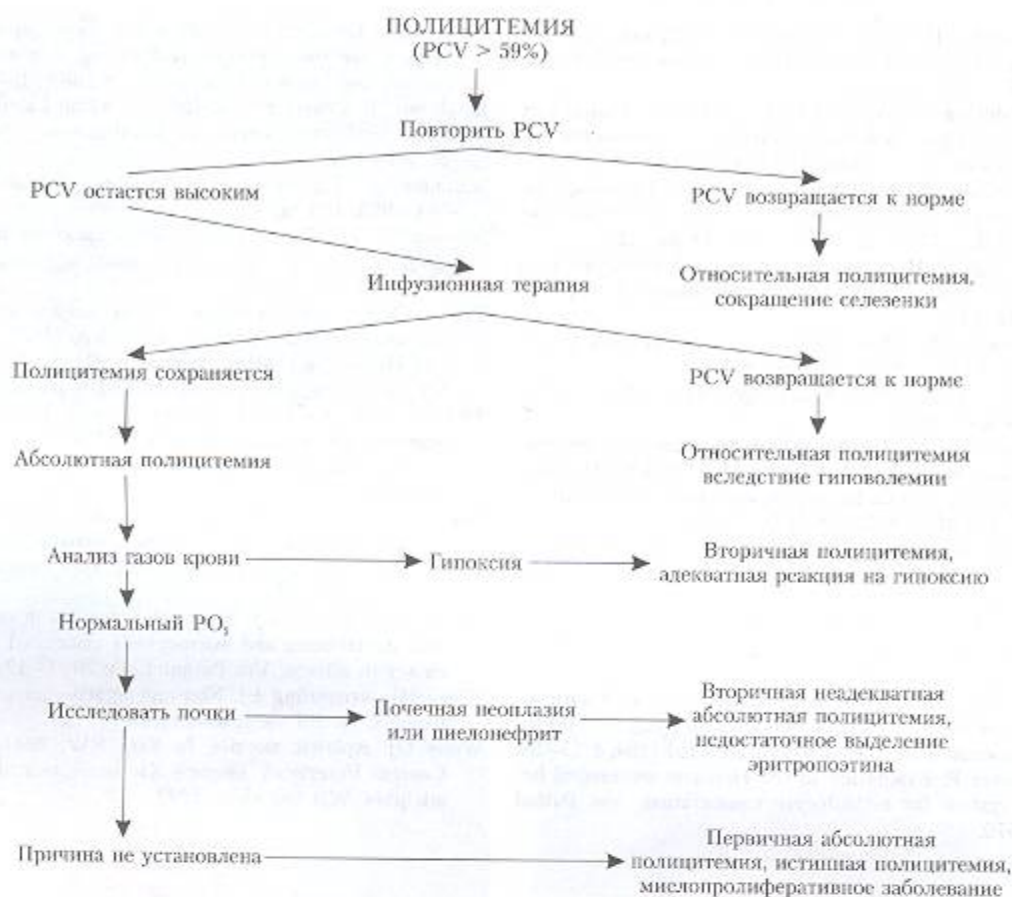


Рис. 3.6. Диагностический подход при полицитемии.

Общие заключения (выделено курсивом) делаются при использовании различных перечисленных методов. Первичная полицитемия диагностируется путем исключения перечисленных выше причин, т.е. когда сокращение селезенки маловероятно, гидратационный статус в норме; не выявлено гипоксии вследствие легочных, кардиологических или гемоглобиновых нарушений, а почки также в норме.

Первичная абсолютная полицитемия

Первичная абсолютная полицитемия называется истинной полицитемией или первичным эритропозом, что является редким миелопролиферативным нарушением. Она диагностируется исключением других причин полицитемии. PCV обычно остается на уровне 70–80%, несмотря на инфузионную терапию. Сывороточная концентрация эритропоэтина не повышена, и пролиферация RBC бывает автономной. Первичная полицитемия осложняется повышенной вязкостью крови, которая нарастает по мере превышения PCV 60%.

Вторичная абсолютная полицитемия

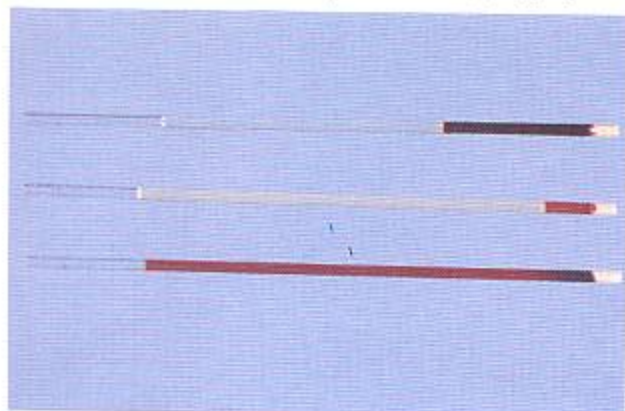
Вторичная полицитемия разделяется на адекватную и неадекватную формы. *Адекватная вторичная полицитемия* вызывается повышенной выработкой эритропоэтина вследствие гипоксии (например, легочное или кардиологическое заболевание, проживание высоко над уровнем моря). Анализ газов артериальной крови подтверждает гипоксию (т.е. низкое частичное давление кислорода). Сывороточные концентрации эритропоэтина

должны быть повышены. Дополнительными признаками абсолютной полицитемии может быть подтверждение эритроидной гиперплазии в образцах костного мозга или легкой полихромазии в образцах крови, несмотря на полицитемию.

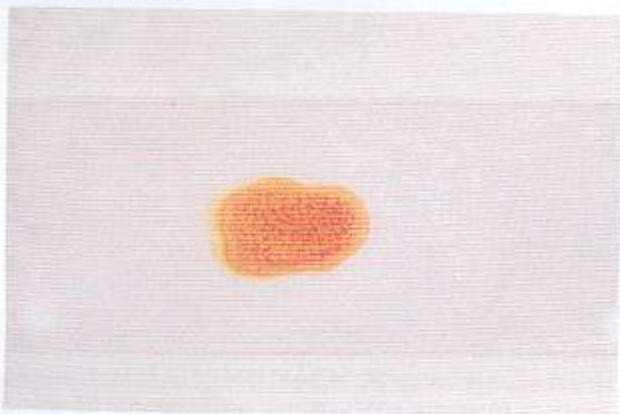
Вторичная полицитемия редко становится результатом почечных заболеваний, при которых бывает *неадекватная вторичная полицитемия* и избыточная секреция эритропоэтина. Полицитемия у собак происходит при карциноме почечных клеток, почечной лимфосаркоме и хроническом пиелонефрите. PCV составляет 64–81%. Сывороточная концентрация эритропоэтина, в норме не определяемая у собак, повышается (т.е. $\geq 0,1 - 0,3$ МЕ/мл). После удаления больной почки PCV и концентрация эритропоэтина должны вернуться к норме.

Литература

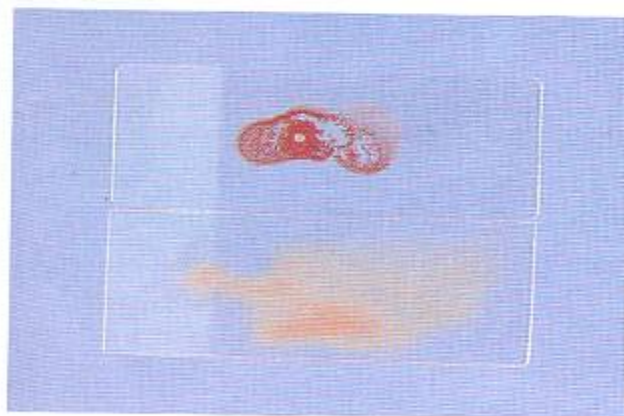
- Alvarez F, Whalen K, Scott M: Conjugated, but not unconjugated bilirubin negatively interferes in Hitachi 747 assay of inorganic phosphorus. Clin Chem 1993; 39:2345–2346.
Christopher MM: Relation of endogenous Heinz bodies to disease and anemia in cats: 120 cases (1978–1987). JAVMA 1989; 194:1089–1095.



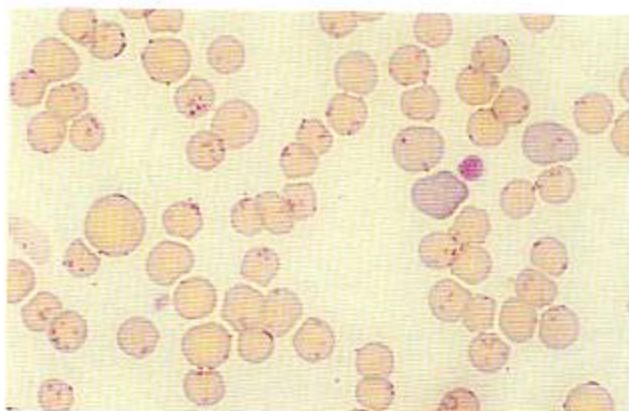
Цветной препарат 1А. Три гематокритных капилляра с кровью собак. В верхнем капилляре кровь здоровой собаки, в двух других — кровь собак с аутоагглютинацией и иммунной гемолитической анемией. В среднем капилляре плазма эктеричная (желтушная), что указывает на внесосудистый гемолиз. В нижнем капилляре эритроциты лизированы, что указывает на внутрисосудистый гемолиз.



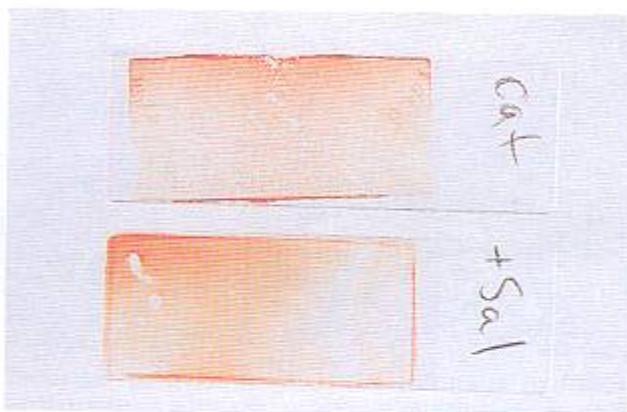
Цветной препарат 1В. На предметном стекле в капле крови собаки наблюдается аутоагглютинация эритроцитов и желтушность плазмы.



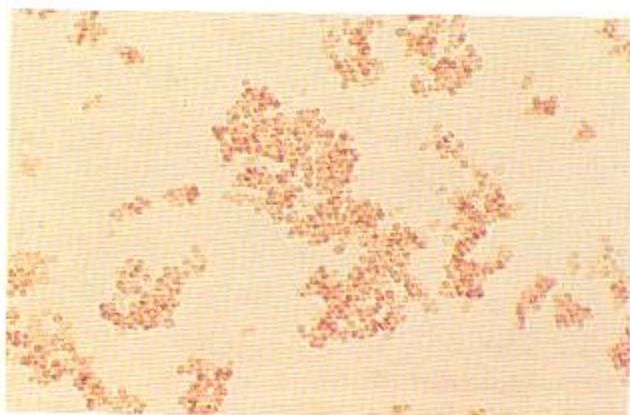
Цветной препарат 1С. Представлены два предметных стекла с образцами крови. На верхнем предметном стекле в капле крови наблюдается выраженная агрегация эритроцитов по типу формирования «монетных столбиков» вследствие тяжелого воспаления, вызванного сальмонеллезным энтеритом (*Salmonella enteritis*). На нижнем предметном стекле образец крови смешали с физиологическим раствором. В физиологическом растворе «монетные столбики» распадаются, тогда как агрегаты, образовавшиеся в процессе аутоагглютинации, сохраняют устойчивость.



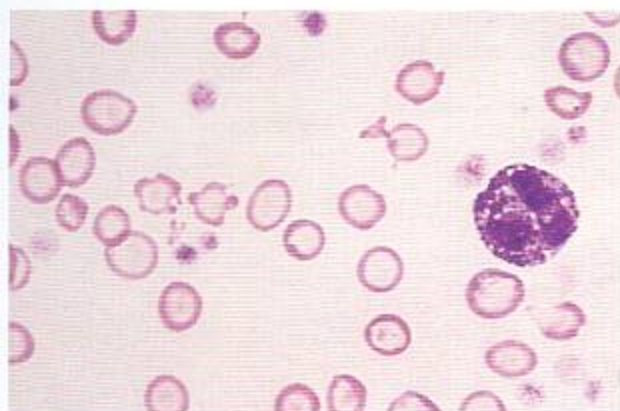
Цветной препарат 1D. Мазок крови кошки, пораженной *Haemobartonella felis*. Рядом с *H. felis*, сорбированными на эритроцитах, видны также два полихроматофила и один макроцит. В «Цветных препаратах 1Е и 1F» представлены образцы крови этой же кошки.



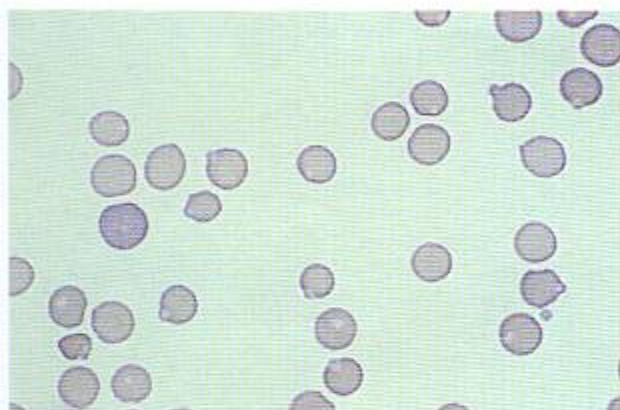
Цветной препарат 1Е. Вид мазков крови кошки, зараженной *H. felis*, одновременно страдающей иммунной гемолитической анемией. На нижнем предметном стекле кровь смешали с физиологическим раствором, однако агрегаты эритроцитов сохранились. В этом случае аутоагглютинация менее выражена, чем на препарате, представленном на иллюстрации 1В. См. также иллюстрацию 1F.



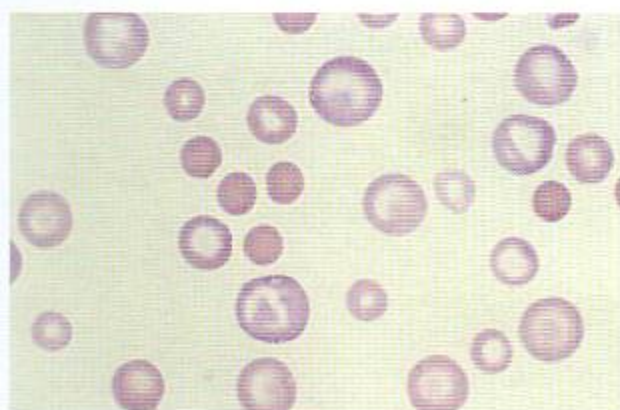
Цветной препарат 1F. Микроскопическая картина мазка крови на нижнем предметном стекле с иллюстрации 1Е. Хорошо заметны эритроцитарные агрегаты, сохранившиеся после смешивания с физиологическим раствором, что указывает на аутоагглютинацию.



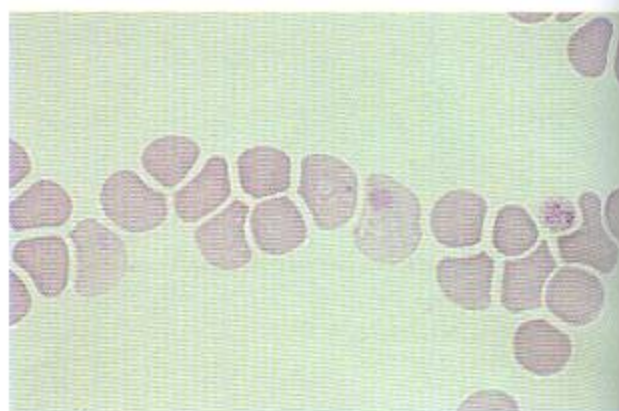
Цветной препарат 2А. Железодефицитная анемия у собаки. Эритроциты бледные, особенно в центральной части (гипохромасия). По их краям — тонкие ободки гемоглобина. Некоторые эритроциты фрагментированы.



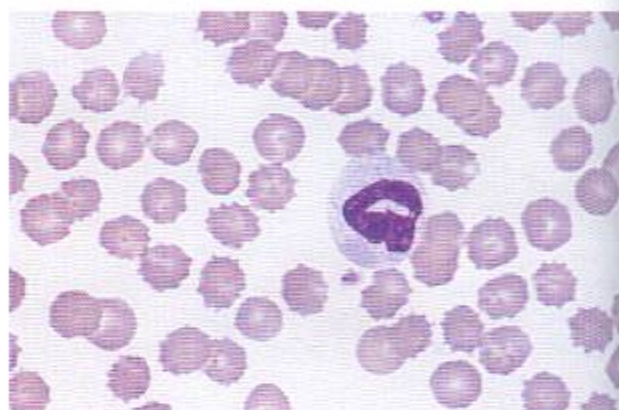
Цветной препарат 2В. Анемия кошек с тельцами Хайнца. На границах многих эритроцитов заметны круглые, чаще всего светло окрашенные, тельца Хайнца. Примерно у половины эритроцитов они выступают над поверхностью клеток. У свободного тельца Хайнца такой же цвет, что и у гемоглобина в эритроцитах.



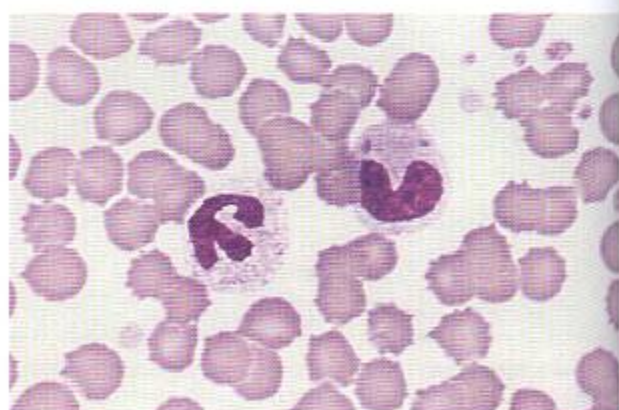
Цветной препарат 2С. Иммунная гемолитическая анемия у собаки. Видно скопление четырех сфероцитов (вверх и влево от центра). Еще два сфероцита расположены справа от центра. Обратите внимание на отсутствие более светлой зоны в центре сфероцитов, характерной для нормального эритроцита.



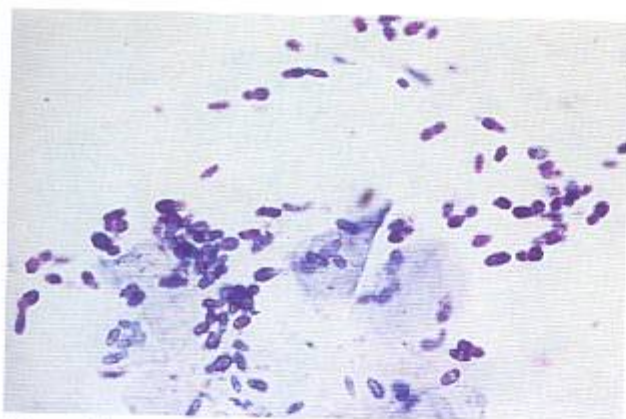
Цветной препарат 2D. Чума собак. Округлые вирусные включения варьируют по цвету от серого до красноватого. Лучше всего видно вирусное включение над темно-синим, более мелким тельцем Хауэлл-Джолли.



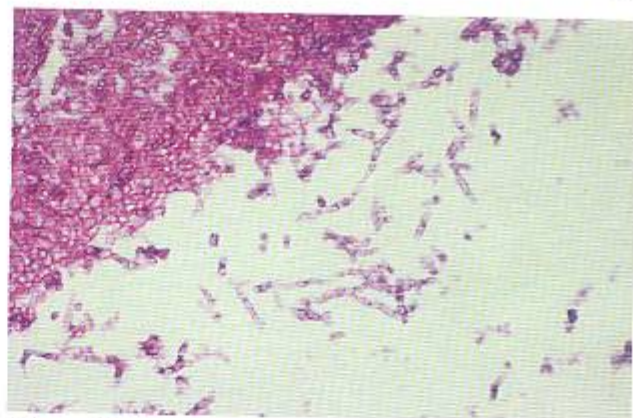
Цветной препарат 2Е. Чума собак. В цитоплазме нейтрофила (ближе к краю клетки) наблюдается большое серое вирусное включение.



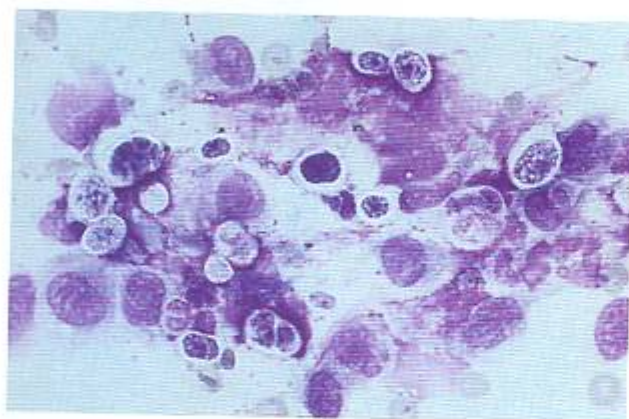
Цветной препарат 2F. Чума собак. Токсический левый сдвиг лейкоцитарной формулы у собаки. У фасолевидного метамиелоцита на полюсах ядра имеются два тельца Доля. У сегментированного нейтрофила наблюдается пенящаяся цитоплазма вследствие токсической вакуолизации.



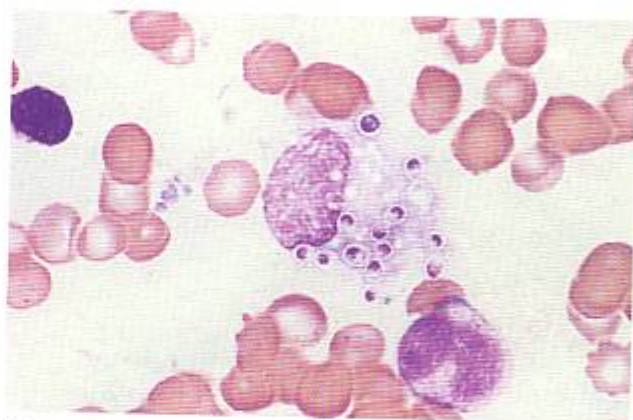
Цветной препарат 3А. Грибковый отит у собаки. В мазке из уха наблюдаются несколько тонких чешуек и множество мелких почкующихся клеток грибка, что указывает на отит грибкового происхождения, вызванный *Malassezia (Pityrosporum)*.



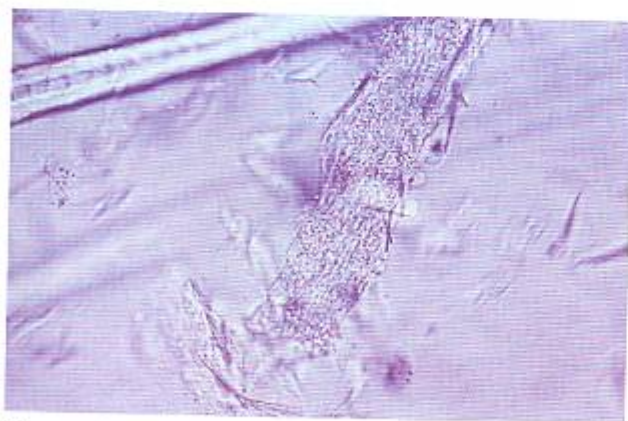
Цветной препарат 3D. Грибковое поражение носа. Видна колония грибов рода *Aspergillus*, состоящая из однородных, толстых, разделенных перегородками гиф. В этом мазке носового экссудата присутствует только одна колония грибов, которую можно не заметить, если не просмотреть весь мазок под низким увеличением.



Цветной препарат 3В. Соскоб из прямой кишки собаки. Рядом с клетками воспаления заметны сферические микроорганизмы с прозрачным ореолом — *Protheca*. (Препарат любезно предоставлен д-ром Риком Кауэлл.)



Цветной препарат 3Е. Гистоплазмоз у собаки. В пунктате костного мозга наблюдается макрофаг, содержащий несколько мелких, овальной формы, почкующихся клеток грибка с четкими клеточными стенками.



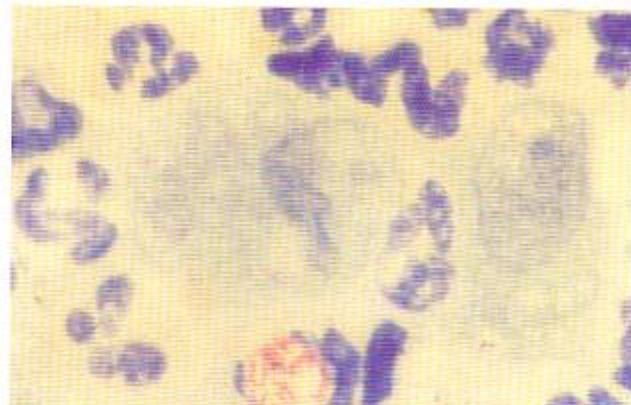
Цветной препарат 3С. Вид кожного соскоба при дерматомикозе у собаки. Вверху слева заметен один здоровый волосной стержень. Расположенный в центре, набухший и фрагментированный волосной стержень заполнен мелкими округлыми артроспорами *Microsporum canis*.



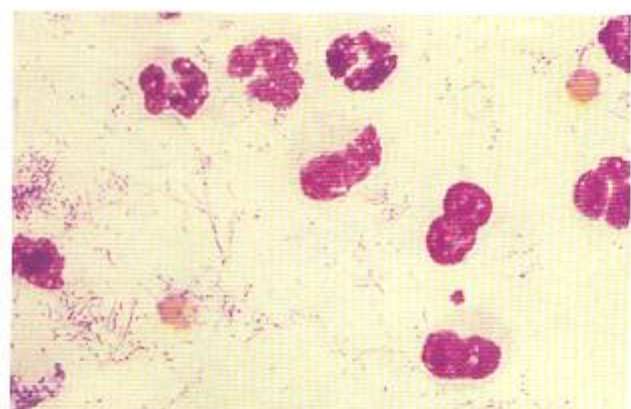
Цветной препарат 3F. Споротрихоз у кошки. В экссудате из инфицированной части когтя виден макрофаг, наполненный плесморфными грибами.



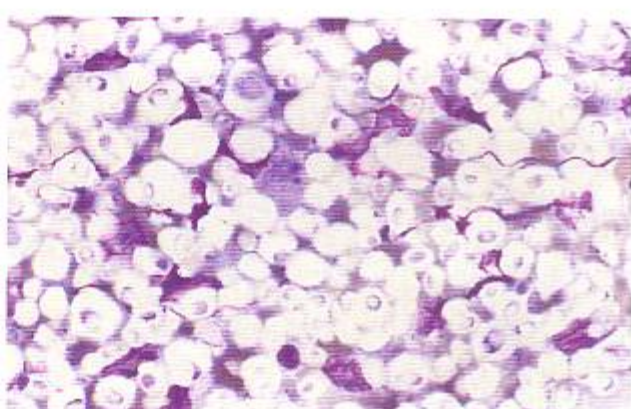
Цветной препарат 4А. Экссудат при сепсисе. В двух нейтрофилах абдоминального выпота собаки находятся палочковидные бактерии. Заметьте, что нейтрофилы не выглядят дегенеративными, несмотря на сепсис. Нейтрофил, лизировавший под воздействием бактериальных токсинов, не является дегенеративным.



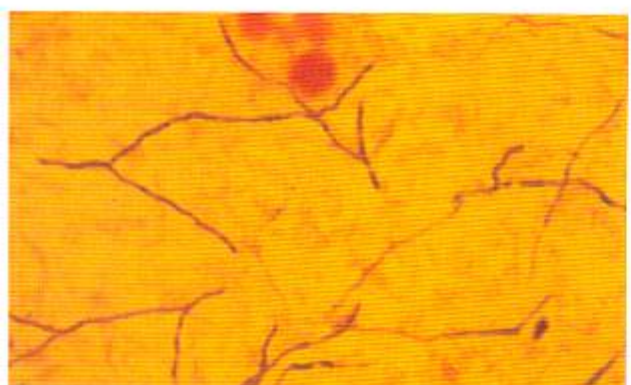
Цветной препарат 4D. Окрашивание кислотоустойчивых бактерий. Красные, кислотоустойчивые палочки кошачьей лепры (*Mycobacterium*) лучше всего видны у основания нейтрофила. Несколько палочек наблюдаются также в центре двух макрофагов.



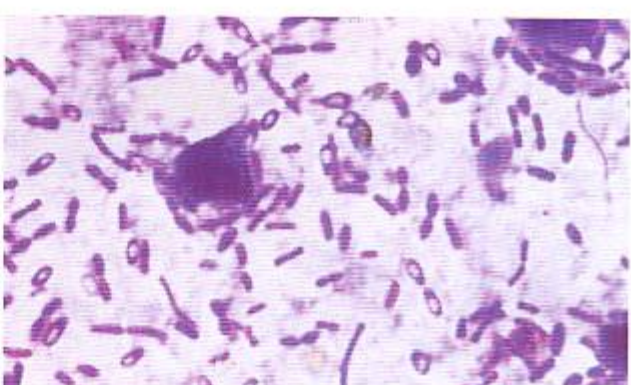
Цветной препарат 4В. Признаки дегенерации нейтрофилов. У дегенеративных нейтрофилов выпота в грудную полость кариолитические (набухшие) ядра, указывающие на клеточную дегенерацию, вызванную сепсисом. Ветвящиеся нитеобразные микроорганизмы представляют собой актиномицеты (*Actinomyces*).



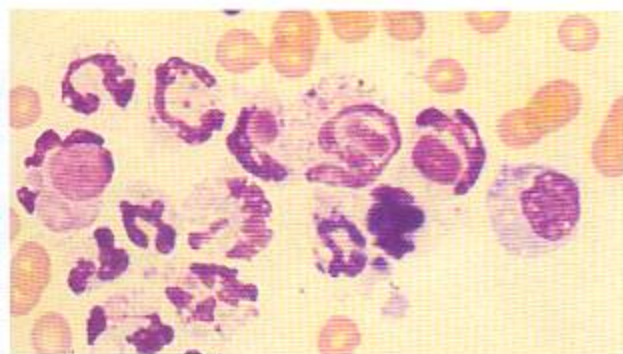
Цветной препарат 4Е. Бактерии рода *Cryptococcus*. В этой колонии *Cryptococcus*, полученных из носовой полости кошки, многие клетки микроорганизма окружены большим, прозрачным ореолом, представляющим собой их капсулу. (Препарат любезно предоставлен д-ром Риком Кауэлл)



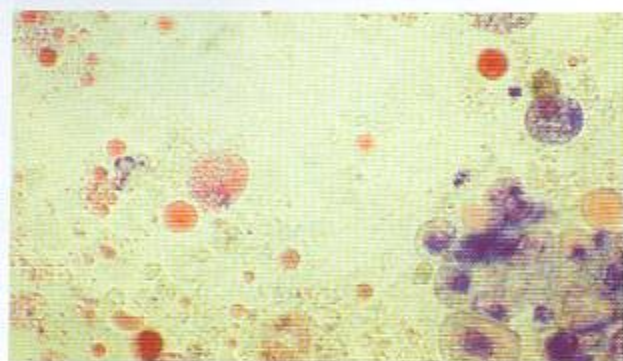
Цветной препарат 4С. Экссудат, окрашенный по Граму. Грамположительные, ветвящиеся, четкообразные организмы — актиномицеты. Грамотрицательные организмы на окрашенных мазках экссудата обычно незаметны. В данном случае присутствует большое количество грамотрицательных палочковидных бактерий, но часто на несколько полей зрения в экссудатах выявляется только одна бактерия. Поскольку она окрашена в красный цвет, на общем бледном фоне ее легко не заметить среди ярко окрашенных лейкоцитов или клеточных остатков.



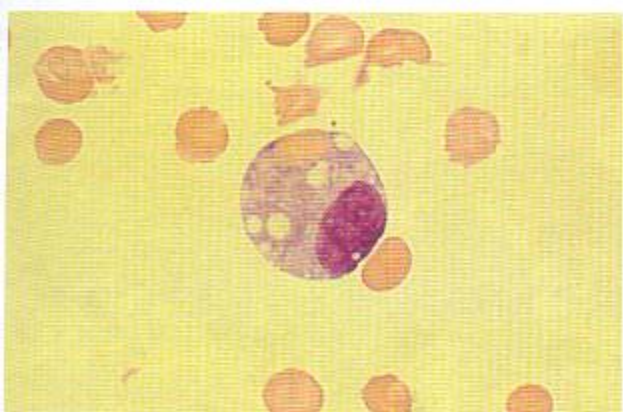
Цветной препарат 4F. *Clostridium perfringens*. Мазок фекалий со спорообразующими бактериями при диарее, вызванной *C. perfringens*. Споры обнаруживаются в виде прозрачные телца, очерченных темной стенкой.



Цветной препарат 5А. Волчаночный артрит у собаки. В мазке синовиальной жидкости наблюдается одна крупная клетка красной волчанки (LE) слева. Она представляет собой нейтрофил с большим, круглым, фиолетовым тельцем LE, состоящим из белков ядер мертвых, лизированных клеток, связанных с антинуклеарными антителами. Во многих других нейтрофилах имеются множественные, более мелкие включения, которые являются, вероятно, комплексами антитело-антиген. Эти лейкоциты называются рагоцитами. Оба вида патологически измененных лейкоцитов указывают на иммуноопосредованное поражение сустава.



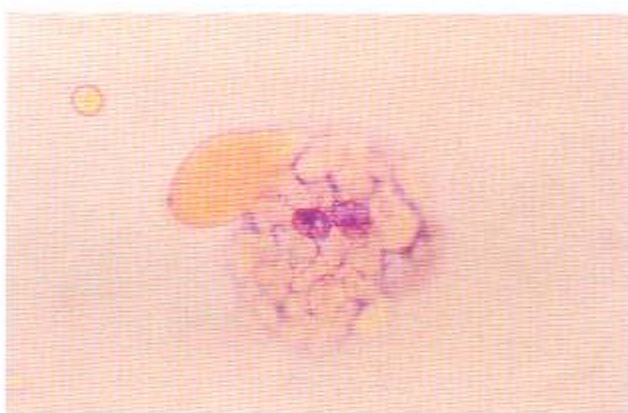
Цветной препарат 5В. Хилоторакс. Простой, недорогой тест для выявления хиломикронов в выпоте в грудную полость состоит в окрашивании мазка выпота жирным красителем (например, суданом или красным масляным-О), что дает возможность различить нейтральные жировые капельки в фагоцитах и свободные хиломикроны. Дополнительная обработка метиленовым синим служит для окрашивания ядер.



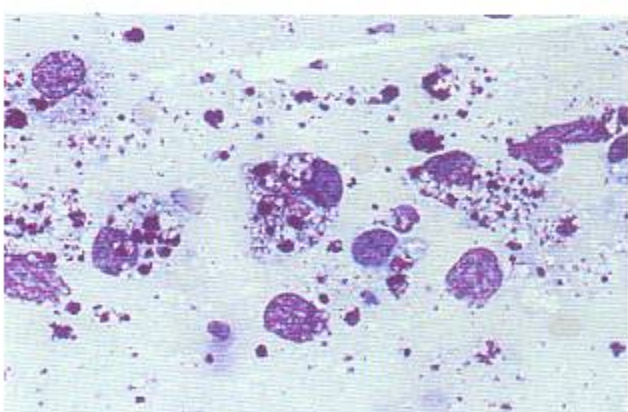
Цветной препарат 5С. Злокачественное кровотечение. Фагоцитоз эритроцитов, такой как у этого макрофага, и гемосидерин в фагоцитах указывают на то, что кровоизлияние является следствием предшествующего заболевания (т.е. имеет место злокачественное кровотечение), а не артефактом из-за неаккуратного забора образца.



Цветной препарат 5D. Кристаллы моногидрата оксалата кальция. Эти удлиненные шестигранные кристаллы в моче собак и кошек служат достаточным признаком интоксикации этиленгликолем (компонент антифризов).



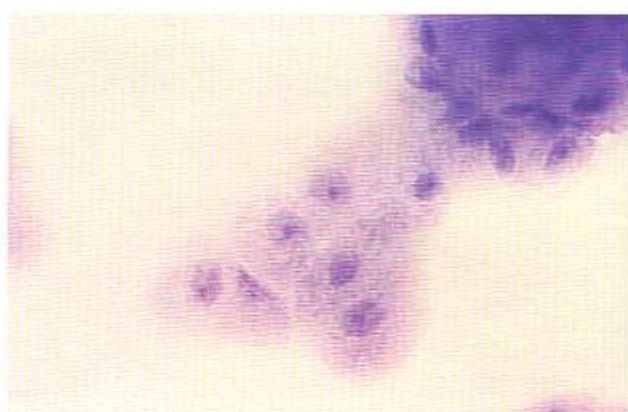
Цветной препарат 5Е. Жировая дистрофия печени у кошки. С помощью окрашивания суданом и новым метиленовым синим в гепатоците с двумя ядрами было выявлено наличие избыточного жира во внутриклеточных вакуолях. Жировые включения наблюдаются и вне гепатоцита. Цитология — быстрый и эффективный метод диагностики липидоза печени у кошек, хотя сопутствующее воспалительное заболевание может быть скрыто вследствие разведения образца крови.



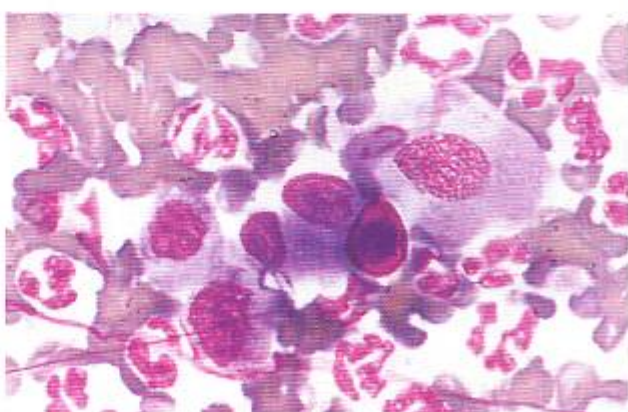
Цветной препарат 5F. Реакция в месте инъекции. В мазке аспирата на заднем фоне видны свободные остатки органических веществ. Подобные остатки имеются и в макрофагах. (Любезно предоставлено д-ром Риком Кауэлла.)



Цветной препарат 6D. Саркома собаки. Опухолевые клетки имеют веретенообразную форму, что свидетельствует о мезенхимальном происхождении (из соединительной ткани). При данном небольшом увеличении мало заметен большой разброс в размерах у ядер и ядрышек, указывающий на злокачественность опухоли. Сравните размер ядер опухолевых клеток с маленьким нейтрофилом внизу от центра поля зрения.



Цветной препарат 6Е. Аденома перианальной железы. Клетки этой часто встречающейся опухоли легко распознаются по их характерной гранулярной и хорошо выраженной цитоплазме. Из-за сходства опухолевых клеток с гепатоцитами подобные новообразования получили название «гепатоидных».



Цветной препарат 6F. *Rhinosporidium*. Рядом с нейтрофилами и эпителиальными клетками в мазке из носовой полости собаки справа от центра видна красноватая эндоспора *Rhinosporidium*. (Любезно предоставлено д-ром Риком Кауэлл)

- Основные Лейкограм Абсолютные цитов Лейкоциты
- Лейкоциты Дифференциального лейкоцита Воспаление Сдвиг Лейкоциты Прогноз Лейкоциты Токсическая Реакция Реакция
- Лейкоциты Миелодисплазия
- Моноциты
- Лимфоциты Реактивация
- Лимфоциты
- Эозинофилы Общий анализ Диагностический
- Базофилы
- Некоторые нарушения Вирусные Парвовирус Инфекционный Инфекционный Генетический Патология Синдром

Лейкоцитные нарушения

• Основные лейкоцитные концепции

Лейкограмма

Абсолютные и относительные значения лейкоцитов

Лейкоцитная выработка /циркуляция/ эмиграция

Выработка лейкоцитов

Циркуляция нейтрофилов

Эмиграция нейтрофилов в ткани

• Лейкоцитоз и нейтрофилия

Дифференциальная диагностика нейтрофильного лейкоцитоза

Воспаление

Сдвиг влево

Лейкограммные изменения при воспалении

Прогноз

Лейкоэритробластная реакция

Токсические нейтрофилы

Реакция на стресс/кортикостероиды

Реакция на физические нагрузки/эпинефрин

• Лейкопения и нейтропения

Миелоидная гипоплазия/миелоидная гиперплазия

• Моноцитоз и моноцитопения

• Лимфоцитоз

Реактивные лимфоциты или иммуноциты

• Лимфопения и эозинопения

• Эозинофилия

Общий комментарий

Диагностический подход

• Базофилия

• Некоторые неопластические лейкоцитные нарушения

Вирусные заболевания

Парвовирусная инфекция

Инфекция вирусом лейкоза кошек

Инфекция вирусом иммунодефицита кошек

Генетические заболевания

Патология Pelger-Huët

Синдром Чедиака-Хигаши

Циклический гематоноз

Заболевания депонирования

Нарушения функции лейкоцитов

Недостаточность адгезивных белков CD11/CD18 у собак

Хронический ринит и пневмония у доберман-пинчеров

Приобретенная дисфункция нейтрофилов

• Неопластические/пролиферативные заболевания

Лейкемия

Общий комментарий

Классификационные схемы

Терминология

Дисплазия и прелейкемия

Лимфопролиферативная неоплазия

Лимфосаркома

Плазмоклеточная миелома

Острая лимфобластная лейкемия

Хроническая лимфоцитарная лейкемия

Тимома

Грибовидный микоз

Миелоэритропролиферативные нарушения

Острая гранулоцитарная лейкемия

Хроническая гранулоцитарная лейкемия

Лейкемоидная реакция

Миеломоноцитарная лейкемия

Моноцитарная лейкемия

Эозинофильная лейкемия

Базофильная лейкемия

Лейкемия тучных клеток

Мастоцитемия

Эритромиелоз

Эритролейкемия

Истинная полицитемия

Мегакариоцитарная лейкемия

Эссенциальная тромбоцитемия

Острая недифференцированная лейкемия

Миелодиспластический синдром

Лейкограмма

Реакции лейкоцитов оценивают по составляющим частям лейкограммы: общее число лейкоцитов, их дифференциальный подсчет, абсолютные количества специфических лейкоцитов на микролитр крови, а также исследование морфологии лейкоцитов на мазке крови, окрашенном по Романовскому (например, красителем Райта). Гематологические методики описаны в гл. 2. Дифференциальное число лейкоцитов — это относительное процентное содержание различных типов лейкоцитов (сегментированные и базальные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы) в окрашенном мазке крови. Абсолютное количество лейкоцитов — это число каждого типа лейкоцитов на микролитр крови.

Лейкограмма используется для наблюдения за состоянием здоровья пациента, составления дифференциального диагноза, оценки реакции пациента на лечение или предположительного прогноза. Хотя изменения в лейкограмме редко бывают патогномоничными для данного заболевания, они тем не менее выявляют и характеризуют некоторые патологические процессы и указывают на тенденции, говорящие о развитии или разрешении болезни (Latimer, 1995). Лейкограмма не может служить достаточным подтверждением сепсиса, выявлять специфические этиологические агенты или точную локализацию воспаления. Однако характерные изменения в ней говорят о наличии воспалительного заболевания и описывают его тяжесть. Токсические изменения и тяжесть воспаления могут свидетельствовать о сепсисе, который подтверждается и локализуется цитологией, микробиологическим посевом, сывороточной биохимией, рентгенографическим исследованием, ультразвуком, хирургической биопсией или серологией. Какой-либо один или сочетание этих тестов могут определить местонахождение патологического процесса в ткани или системе органов, либо дать точный диагноз.

Тема этой главы — понимание и интерпретация патологий в лейкограммах. Разбираются основные лейкоцитные концепции с целью облегчения понимания лейкоцитарной реакции и во избежание частых ошибок при интерпретации. Дополнительную информацию по этому поводу можно найти в других учебниках (Duncan et al., 1994; Jain, 1986; Latimer, 1995).

Абсолютные и относительные значения лейкоцитов

Использование абсолютных чисел WBC позволяет более последовательно оценивать лейкограммные реакции, чем относительное процент-

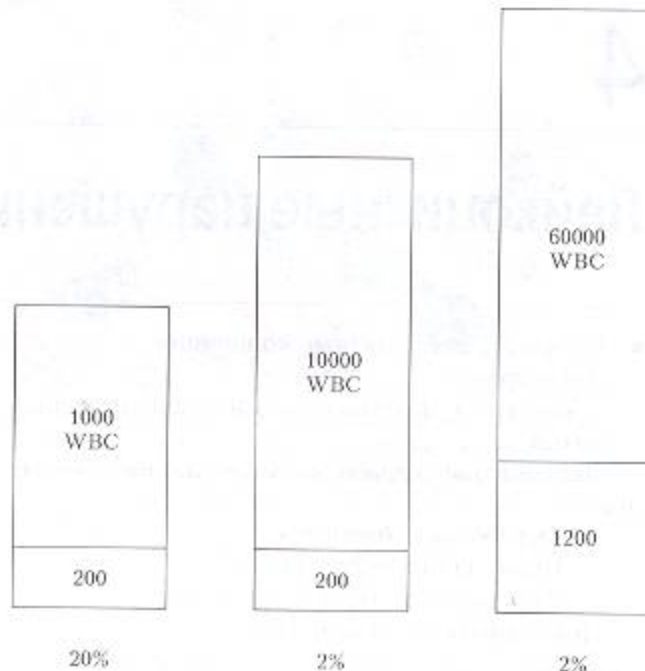


Рис. 4.1. Относительное и абсолютное количества лейкоцитов.

В нижнем отсеке каждой клетки указано абсолютное число палочкоядерных нейтрофилов, а их процент ниже. Относительное изменение показателей между первой и второй клетками (т. е. 20% — 2%) кажется большим. Однако нет изменений в абсолютном числе палочкоядерных нейтрофилов в крови (т. е. 200 палочкоядерных/мкл крови). Относительный процент палочкоядерных нейтрофилов между второй и третьей клетками кажется идентичным, но все же у собаки с 200 палочкоядерными/мкл этот показатель в пределах нормы, а у собаки с 1200 палочкоядерных/мкл — истинное увеличение (левый сдвиг) палочкоядерных нейтрофилов (третья клетка).

WBC — белые клетки крови.

ное содержание (рис. 4.1). К примеру, в числе WBC 10 000 лейкоцитов/мкл с 65% сегментированных нейтрофилов содержится 6500 сегментированных нейтрофилов/мкл. Это нормальный показатель, в то время как 65% их — не всегда норма. Число WBC 1000 лейкоцитов/мкл с 65% сегментов указывает на сильную нейтропению (т. е., 650 сегм./мкл). Число WBC 50 000 лейкоцитов/мкл с 65% сегм. указывает на нейтрофилию (т. е. 32 500 сегм./мкл).

Для первичного анализа лейкограммы следует отдельно интерпретировать абсолютные клеточные числа для каждого типа лейкоцитов. Последующие изменения в лейкограмме можно резюмировать несколькими гематологическими терминами, указывающими на увеличение или уменьшение в данном типе лейкоцитов. К примеру, лейкоцитоз со зрелой нейтрофилией, лимфопенией и моноцитозом кратко говорит о том, что в общем анализе крови было повышенное число WBC, увеличенное количество зрелых сегментированных нейтрофилов с отсутствием увеличения числа палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов; что число лим-

фоцитов было уменьшено, а число моноцитов увеличено, соответственно.

Лейкоцитная выработка/циркуляция/эмиграция

Чтобы интерпретировать концентрацию лейкоцитов в крови, необходимо учесть скорость их выработки в костном мозге и выделения в кровь, распределение и полупериод существования в кровотоке, а также скорость эмиграции из крови в ткани.

Выработка лейкоцитов

Гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы) и моноциты вырабатываются в костном мозге. Хотя он вырабатывает некоторые лимфоциты, большинство берутся преимущественно из периферических лимфоидных тканей (т.е. тимуса, лимфатических узлов, селезенки, миндалин, бронхиальной и кишечной лимфоидной ткани). Лейкоциты развиваются в костном мозге из полипотенциальных и коммитированных стволовых клеток, подвергшихся воздействию интерлейкинов и колониестимулирующих факторов. Полипотенциальные стволовые клетки представляют резервный компартмент для выработки гематопозитических клеток (лейкоцитов, эритроцитов и мегакариоцитов) при серьезном повреждении костного мозга токсинами, препаратами, инфекционными

агентами или радиацией (рис. 4.2). Полипотенциальные стволовые клетки находятся как в костном мозге, так и в крови. Они могут влиять на репопуляцию костного мозга после серьезного инсульта при должном наличии стромальных клеток и факторов роста. Число полипотенциальных стволовых клеток уменьшается с возрастом, поэтому у более молодых животных обычно бывает больше шансов на восстановление функции костного мозга.

Далее, рассматривая эту тему, внимание будет уделено выработке нейтрофилов. Понятие «депо» клеток используется для концептуализации «расположения» нейтрофилов в костном мозге и крови и упрощения интерпретации параметров костного мозга и общего анализа крови (рис. 4.3). Костный мозг разделен на два депо. Митотическое депо миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов обеспечивает достаточное снабжение нейтрофилов, чтобы соответствовать тканевым потребностям этих клеток. Депо созревания и хранения состоит из метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, у которых отсутствует митотическая способность. Эти клетки подвергаются прогрессивному созреванию и обеспечивают резерв сегментоядерных клеток с целью соответствия повышенным тканевым требованиям нейтрофилов, пока митотическое депо не увеличит выработку нейтрофилов. Депо созревания и хранения показаны на рис. 4.3. Выделение нейтрофилов из костного

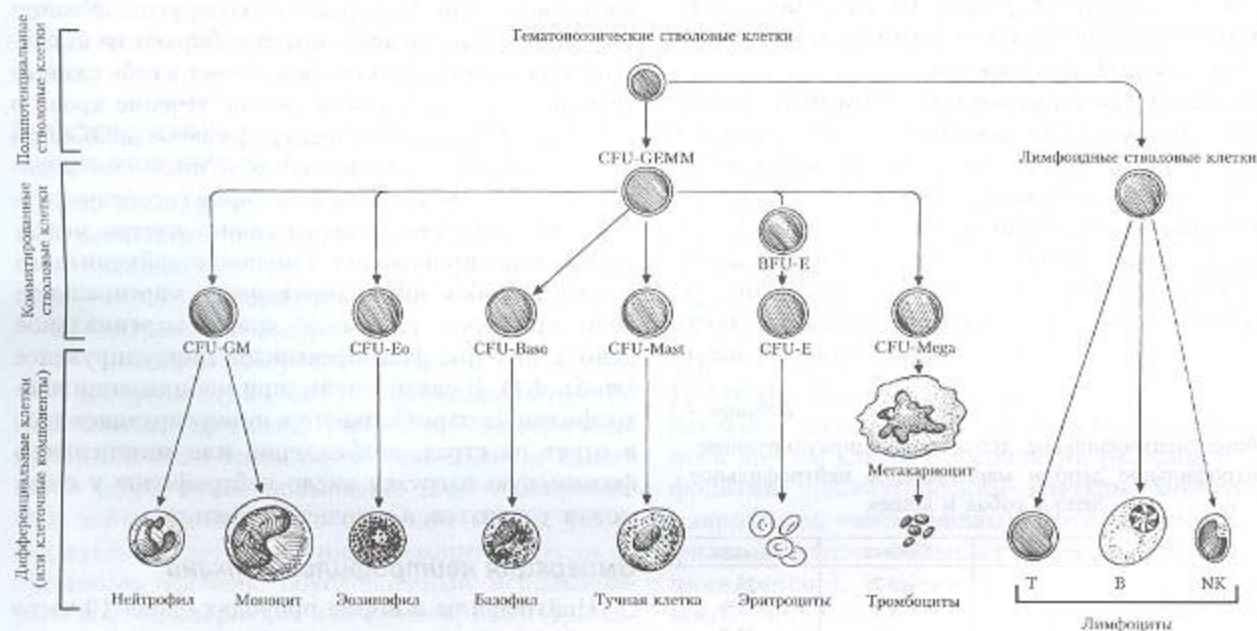


Рис. 4.2. Дифференциация гематопозитических клеток при выработке лейкоцитов, тучных клеток, эритроцитов и тромбоцитов.

CFU-GEMM — полипотенциальный колониеобразующий единый предшественник для гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов/макрофагов и мегакариоцитов; CFU-GM — гранулоцитомacroфаговая колоние-образующая единица; CFU-Eo — эозинофильная колоние-образующая единица; CFU-Baso — базофильная колониеобразующая единица; CFU-Mast — колониеобразующая единица тучных клеток; BFU-E — эритроидная импульсообразующая единица; CFU-E — эритроидная колониеобразующая единица; CFU-Mega — мегакариоцитная колониеобразующая единица. Клетка — естественный киллер (NK), предположительно имеет лимфоидное происхождение.

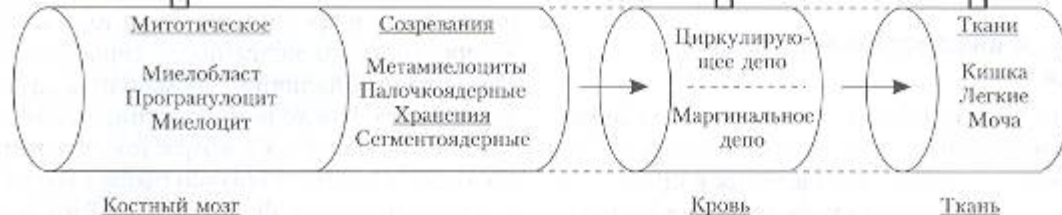


Рис. 4.3. Нейтрофильные отделы в теле.

Для оценки нейтрофилы в разных областях тела сгруппированы в депо. Клетки костного мозга разделяются на митотическое депо, депо созревания и

хранения. Нейтрофилы в крови находятся или в циркулирующем депо, оценка которого проводится посредством общего анализа крови, или в маргинальном депо, исследовать которое нельзя. Нейтрофилы движутся в одном направлении в ткани, и их можно оценить цитологией или гистопатологией. (По Boggs DR Winkelstein A: White Cell Manual. 3rd ed. Philadelphia, FA Davis, 1975.)

мозга в кровь происходит в соответствии с возрастом (сегментированные нейтрофилы > палочкоядерные > метамиелоцит > миелоциты > промиелоциты). По мере истощения запасов сегментированных нейтрофилов в костном мозге в кровь выделяются несегментированные нейтрофилы (например, базофилы, метамиелоциты и молодые нейтрофилы), и происходит сдвиг влево.

Депо созревания и хранения на 80% состоит из миелоидных клеток, в то время как в митотическом депо их обычно содержится 20%. По сравнению с нейтрофилами промиелоциты и моноциты выделяются в кровь в молодом возрасте. Это недостаточное созревание и хранение моноцитов в костном мозге объясняют редкое их наличие в большинстве пунктов костного мозга, за исключением случаев тяжелой нейтропении.

Выработку лейкоцитов в костном мозге можно оценить посредством пункции костного мозга и биопсией коры. Пунктаты костного мозга, окрашенные по Романовскому, дают качественные исследования морфологии и зрелости лейкоцитов. Биопсия коры определяет клеточную насыщенность костного мозга и выявляет стромальные реакции (например, миелофиброз и гранулематозный остеомиелит). При недостаточной выработке

Таблица 4.1

Общее нейтрофильное депо крови, циркулирующее нейтрофильное депо и маргинальное нейтрофильное депо у собак и кошек

	Собака	Кошка
TBNP $\times 10^9/\text{кг}$	10.2	28.9
CNP $\times 10^9/\text{кг}$	5.4	7.8
MNP $\times 10^9/\text{кг}$	4.8	21.0

Общее нейтрофильное депо крови (TBNP) у кошек больше, чем у собак, вследствие очень большого маргинального депо нейтрофилов (MNP), которое обуславливает у кошек, по сравнению с собаками, более значительный сдвиг нейтрофилов в циркулирующее нейтрофильное депо (CNP) с существенным лейкоцитозом при страхе, возбуждении или напряженной физической нагрузке.

костным мозгом лейкоцитов, эритроцитов или тромбоцитов возникают лейкопения, анемия и/или тромбоцитопения, соответственно, а ускоренная их выработка приводит к лейкоцитозу, полицитемии, тромбоцитозу или их сочетанию.

Циркуляция нейтрофилов

Когда гранулоциты и моноциты выделяются в кровь, они распределяются между циркулирующими и маргинальными клеточными депо, циркулируют в течение короткого времени и эмигрируют из кровеносных сосудов в ткани. В кровеносной системе общее нейтрофильное депо крови (TBNP) подразделяется на циркулирующее и маргинальное клеточные депо. Нейтрофилы (и другие лейкоциты) в общем числе лейкоцитов собирают из циркулирующего депо, которое включает в себе главное течение, или центральное осевое течение крови в сосудах. Маргинальное нейтрофильное депо является «скрытой» популяцией, обусловленной эндотелиальной выстилкой капилляров (особенно легкие). По мере постоянного сдвига клеток между этими депо происходит изменение лейкоцитного числа. У собак циркулирующее и маргинальное депо примерно равны. У кошек маргинальное депо в два-три раза превышает циркулирующее (табл. 4.1). В связи с этим, при мобилизации нейтрофилов из маргинального в циркулирующее депо в ответ на страх, возбуждение или интенсивную физическую нагрузку число нейтрофилов у собак может удвоиться, а у кошек утроиться.

Эмиграция нейтрофилов в ткани

Нейтрофилы в норме проводят около 10 часов в сосудистой системе, а затем эмигрируют из кровеносных сосудов в ткани. Эмиграция носит не предписанный возрастом и ненаправленный характер (эти клетки не возвращаются в кровообращение). У здоровых животных нейтрофилы преимущественно перемещаются в респираторный, пищеварительный или мочевой тракты с низкой

коростью в ответ на бактерии и другие раздражители. Хотя они могут быть видны в респираторных цитологических образцах и мочевом осадке, но быстро лизируются в септической среде кишечного просвета. При заболевании циркулирующий полупериод существования нейтрофилов может быть значительно укорочен, сопровождаясь увеличенной миграцией клеток в ткани. При воспалении избыточные тканевые нейтрофилы проявляются в виде экссудата или гноя. При таких заболеваниях, как энтерит, они могут быть выявлены цитологическим или макроскопическим исследованиями. Однако увеличенные тканевые потребности нейтрофилов обычно отражаются в лейкограмме.

Общий анализ крови показывает количество и качество WBCs, свободно циркулирующих в периферической крови. Лейкограмма представляет баланс между выработкой лейкоцитов в костном мозге, распределением в сосудистой системе и эмиграцией из кровеносных сосудов в ткани. Такие цитологические препараты, как мазки экссудата, аспираты костного мозга, лимфатического узла и других тканей, а также осадок мочи позволяют дать оценку лейкоцитам и инфекционным агентам в тканях.

ЛЕЙКОЦИТОЗ И НЕЙТРОФИЛИЯ

Лейкоцитоз обычно синонимичен нейтрофилии. К примеру, при проведении общего анализа крови 232 образцов с лейкоцитозом (более 17 000 WBCs/мкл) в 226 (97,4%) наличествовала нейтрофилия.

Дифференциальная диагностика нейтрофильного лейкоцитоза

Дифференциальная диагностика нейтрофильного лейкоцитоза включает:

- 1 — воспаление;
- 2 — стресс/кортикостероиды;
- 3 — нагрузка/эпинефрин;
- 4 — лейкопения (обсуждается далее).

В алгоритме (рис. 4.4) дифференцируются три изначальные причины. Наиболее специфичный путь выявления воспаления — это наличие сдвига влево (абсолютное повышение несегментированных нейтрофилов). О воспалении может также свидетельствовать величина лейкоцитоза (если он превышает уровень, обусловленный использованием кортикостероидов или эпинефрина). При наличии слабой нейтрофилии без левого сдвига специфическая причина лейкоцитоза может быть неясной. В таких случаях помогает определение абсолютного числа лимфоцитов. Лимфопения обычно указывает на эндогенный (связанный со стрессом) или экзогенный глюкокортикоидный эффект, тогда как транзиторный лимфоцитоз оз-

НЕЙТРОФИЛИЯ/ЛЕЙКОЦИТОЗ



Рис. 4.4. Оценка лейкоцитоза и нейтрофилии.

Распространенные причины их возникновения обычно могут дифференцироваться на основе незрелости нейтрофилов, величины нейтрофилии в отсутствие лейкомии, а также тенденции лимфоцитов к увеличению или уменьшению. Гранулоцитарная лейкопения бывает редко и здесь не рассматривается. При наличии лабораторных данных (на рис. отмечено «Да») делают заключения, находящиеся справа. Когда лабораторные данные отсутствуют («Нет»), надо двигаться вниз к следующему дифференцирующему признаку. Обратите внимание, что при воспалении общее число белых клеток крови (WBC) может быть менее 30 000—40 000 лейкоцитов/мкл, что бывает связано с лимфопенией вследствие сопутствующего стресса. Заметьте также отсутствие в некоторых лейкограммах признаков, четко указывающих на причины заболевания.

начает эффект эпинефрина или физической нагрузки. Процессы часто происходят сопутствующим образом, например, при одновременном воспалении, стрессе или стероидном лечении.

Воспаление

Воспаление является распространенным и важным лабораторным показателем. Острое воспаление обычно вызывает нейтрофилию и становится основной причиной нейтрофильного лейкоцитоза. Нейтрофилы преобладают при гнойных или экссудативных заболеваниях, но могут быть примешаны к другим клеткам воспаления (например, лимфоцитам, плазматическим клеткам, моноцитам/макрофагам, эозинофилам). Хотя обычно нейтрофильный выпот вызывает бактериальная инфекция (сепсис), гнойное или пиогранулематозное воспаление может также происходить и при некоторых грибковых, протозойных и вирусных инфекциях (особенно инфекционный перитонит кошек). Оно также может быть следствием несеptических процессов, таких как некроз (панкреатит, панстеатит), химических воздействий (турпентин является экспериментальным методом образования абсцесса), иммунных заболеваний (красная

полчанка, иммунная гемолитическая анемия) а также токсинов (эндотоксин, укусы змей). Неоплазмы могут вызывать воспаление путем:

- 1 — предрасположенности пациента к бактериальной инфекции;
- 2 — повреждения нормальной ткани;
- 3 — разрастания или повреждения кровоснабжения с последующим некрозом;
- 4 — язвы;
- 5 — паранеопластического эффекта там, где продукты опухоли стимулируют костный мозг к выработке нейтрофилов.

Сдвиг влево

Сдвиг влево четко обозначается обнаружением более 1 000 несеgmentированных нейтрофилов/мкл и является диагностическим для воспалительного заболевания (рис. 4.4). Более слабые сдвиги влево (300–1 000 несеgmentированных нейтрофилов/мкл) случаются при геморрагических, хронических или гранулематозных заболеваниях. На тяжесть сдвига влево указывают абсолютное число несеgmentированных нейтрофилов и состояние их зрелости. Незрелые несеgmentированные нейтрофилы наблюдаются в крови, включая палочкоядерные, метамиелоциты, миелоциты и промиелоциты («Цветной препарат 2F»). Палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты обычно составляют большую часть сдвига влево, потому что выделение нейтрофилов из костного мозга связано с возрастным фактором. Наличие более молодых нейтрофилов, чем палочкоядерные, говорит о нарастающей тяжести сдвига влево, обусловленной увеличивающейся интенсивностью воспаления. Если есть несколько миелоцитов и метамиелоцитов тяжесть сдвига влево следует указывать числом метамиелоцитов, миелоцитов и промиелоцитов, а не просто сгруппировать их как несеgmentированные нейтрофилы. Определяемое количество бластных клеток (миелобласты) или неровные паттерны созревания могут свидетельствовать о гранулоцитарной лейкемии (обсуждается далее).

Лейкограммные изменения при воспалении

Лейкограммные изменения во время воспаления показаны на рис. 4.5 (у отдельных животных наблюдается другая картина как следствие реакции на введение препарата или на изменение интенсивности заболевания). Наибольший левый сдвиг предполагается на ранних стадиях патологического процесса. По мере истощения существовавших ранее в депо созревания и хранения костного мозга сегментированных нейтрофилов происходит выделение палочкоядерных нейтрофилов и метамиелоцитов. Спустя некоторое время миелонидная гиперплазия в костном мозге увеличивает выработку нейтрофилов. При их достаточной вы-



Рис. 4.5. Предполагаемые лейкоцитные изменения при разрастающемся воспалении.

Наибольший лейкоцитоз и сдвиг влево предполагаются на ранней стадии острого воспаления. Этот период также сопровождается лимфопенией стресса. На поздних фазах воспаления должна быть более зрелая форма нейтрофилии, потому что гиперплазия костного мозга и выработка костным мозгом нейтрофилов уже достаточны, чтобы позволить созреть нейтрофилам до выделения в кровь. Тканевая потребность в нейтрофилах также уменьшается во время выздоровления.

работке и времени созревания происходит преимущественное выделение в кровь зрелых клеток, что уменьшает тяжесть левого сдвига. При стабилизации тканевого воспаления на устойчивом низком уровне костный мозг должен достичь достаточной скорости выработки нейтрофилов, чтобы их большинство могло созреть до выделения. Таким образом, хроническое воспаление может характеризоваться слабым или отсутствующим сдвигом влево, а также минимальным или отсутствующим лейкоцитозом. Такую форму хронического воспаления труднее всего выявить лишь одними параметрами общего анализа крови. Цитология может распознать гнойное воспаление или экссудацию незначительной степени.

Нормальная лейкограмма не обязательно исключает воспалительные заболевания, особенно если воспаление слабое, хроническое или поверхностное (например, цистит). Нет тестов со 100-процентной чувствительностью. Увеличенные «моетные столбики» (гл. 2) в мазках крови у собак, обусловленные выработкой белков острой фазы, таких как фибриноген, или лихорадкой, предполагают воспаление.

Прогноз

Величина нейтрофильного лейкоцитоза или нейтропении в течение воспаления отражает баланс выработки костным мозгом и тканевых потребностей в этих клетках. Если костный мозг реагирует на воспалительный процесс слабым или умеренным сдвигом влево, то прогноз бывает хорошим. Лейкоцитоз у собак обычно менее 40 000 WBCs/мкл. При общем анализе крови собак с лейкоцитозом в

182 случаях 151 (84%) имели 17 500–39 900 WBCs/мкл. Лейкоцитоз в этих пределах предполагает благоприятный прогноз. Только 5% животных имели заметный или чрезвычайный лейкоцитоз — 61 050–127 500 клеток/мкл, следовательно, это предполагает плохой прогноз. Величина лейкоцитоза кошек обычно меньше, чем у собак (т. е., 70% случаев < 30 000 WBCs/мкл). Очевидно, другие факторы, которые нельзя получить из общего анализа крови, такие как причина и место воспаления, также влияют на прогноз.

Критерии, предполагающие плохой прогноз, приведены в табл. 4.2. Дегенеративный левый сдвиг, лейкопения/нейтропения, лейкомоидная реакция или их сочетание является атипичной, нехарактерной реакцией на воспалительное заболевание, указывающей на его тяжелый характер, на недостаточную выработку костного мозга, на проблемы, препятствующие эффективной реакции, или на их сочетание. Лимфопения говорит о стрессе. Если она тяжелая или устойчивая, значит и стресс тяжелый или устойчивый. Наиболее распространенное определение дегенеративного левого сдвига заключается в превышении несегментированными нейтрофилами сегментоядерных, независимо от общего числа лейкоцитов. Другое определение заключается в одновременном наличии значительного сдвига влево более 1 000 несегментированных нейтрофилов/мкл (или более 10% WBCs при лейкопении) и редуцированного числа нейтрофилов. Важными факторами для прогноза являются тяжесть изменений и тенденция в ежедневных гемограммах. Дегенеративный сдвиг влево, тяжелые нейтропения/лейкопения, лимфопения и заметные токсические изменения в большинстве нейтрофилов предполагают плохой прогноз и обычно грамотрицательный сепсис.

Если обнаружено большее число несегментированных циркулирующих нейтрофилов, чем сегментированных, то это значит, что костный мозг

не может вырабатывать нейтрофилы со скоростью, достаточной для их должного созревания. Или уменьшается выработка клеток, или значительно повышаются тканевые требования для нейтрофилов. Здесь показан осторожный прогноз.

При тяжелой лейкопении (например, < 1 000 WBCs/мкл) абсолютное число незрелых нейтрофилов может не увеличиваться. Если одновременно сочетаются лейкопения и нейтропения, то это неблагоприятный признак для прогноза, они свидетельствуют о неспособности костного мозга продуцировать достаточное количество нейтрофилов, о превосходящем тканевом потреблении нейтрофилов или и о том, и о другом. Нейтропения, первичная или вторичная, может спровоцировать инфекцию и септицемию.

Лейкемоидная реакция происходит в том случае, когда воспаление становится причиной заметного лейкоцитоза ($\geq 50\,000$ – $100\,000$ WBCs/мкл) при воспалительной реакции, что может напоминать гранулоцитную лейкемию. Прогноз в данной ситуации плохой, поскольку несмотря на обильные и фактически избыточные нейтрофилы воспалительное заболевание не корректируется. К причинам лейкомоидных реакций относятся тяжелые локализованные инфекции (пиометра), ИНА, паранеопластические синдромы со стимуляцией костного мозга, редкий паразитизм (инфекция *Hepatozoon canis*), а также функциональные нарушения нейтрофилов, например, недостаточность протениновой адгезии в лейкоцитах (CLAD) у ирландских сеттеров (Latimer, 1995, 1997). При пиометре и некоторых пристеночных абсцессах проблема лечения воспалительного заболевания состоит в том, что невозможно дренировать инфекцию и гной из тела, а антибиотики не проникают на участок поражения. При CLAD дисфункциональные нейтрофилы даже в больших количествах не способны корректировать распространенные инфекции. Лейкемоидная реакция при ИНА кажется исключением, но острая деструкция и фагоцитоз эритроцитов — сильные раздражители воспалительной реакции.

Дифференцировать лейкомоидную реакцию от гранулоцитной лейкемии можно посредством подтверждения одного из типичных воспалительных заболеваний, связанных с лейкомоидной реакцией. Лейкоцитоз должен проходить при устранении причины воспалительного заболевания и соответствующем лечении. Показан осторожный прогноз, пока не исчезла угроза гранулоцитной лейкемии и лейкоцитоз не начал разрешаться после лечения. При лейкомоидных реакциях часто отсутствуют бластные клетки или патология, характерная для острой гранулоцитной лейкемии. Сдвиги влево обычно представлены палочкоядерными нейтрофилами с возможными метамелоцитами и часто походят на хроническую гранулоцитную лейкемию

Таблица 4.2

Данные лейкограммы, считающиеся показателями плохого прогноза

Показатель	Причина плохого прогноза
Дегенеративный сдвиг влево	Тканевые потребности превышают выработку нейтрофилов костным мозгом или дают мало времени для созревания нейтрофилов
Лейкопения	Тканевые потребности превышают выработку нейтрофилов костным мозгом
Лейкемоидная реакция	Даже избыточные нейтрофилы не могут скорректировать причину
Значительные токсические нейтрофилы	Умеренные или множественные, средние или тяжело токсические нейтрофилы указывают на токсемию, часто грамотрицательный сепсис
Тяжелая или устойчивая лимфопения	Указывает на сильный стресс или отсутствие облегчения после стресса

Лейкоэритробластная реакция

Лейкоэритробластная реакция встречается очень редко, но имитирует эритролейкемию. Она происходит, когда незрелые эритроидные и миелоидные клетки выделяются в кровообращение при различных заболеваниях (некрозе костного мозга, тяжелой гемолитической или постгеморрагической анемии, гемоангиосаркоме, экстрамедуллярном гематопоэзе, метастазах костного мозга), которые нарушают барьер «костный мозг — кровь», что приводит к преждевременному выделению гематопоэтических клеток в кровь.

Токсические нейтрофилы

Токсические нейтрофилы (гл. 2) указывают на токсемию и часто сопровождают тяжелое воспаление и инфекцию. Бактериальные токсины вызывают наиболее тяжелые токсические изменения в нейтрофилах. Однако небактериальные токсины (например, химиотерапевтические средства) также могут быть причиной заболевания. Классификация токсемии основана на количестве пораженных нейтрофилов (процентное содержание или мало, умеренно, много) и тяжести морфологических изменений (1+—4+ токсические изменения). Несколько (1+) токсических нейтрофилов — незначимый показатель, но их умеренное или большое количество (2+—4+) — признак плохого прогноза («Цветный препарат 2F»). К примеру, сильная степень токсичности нейтрофилов у молодой собаки при диарее с кровью свидетельствует о парвовирусной инфекции. Изобилие бактериальных токсинов, абсорбированных из поврежденного кишечника, провоцирует токсические изменения в нейтрофилах, что иногда является единственным показателем заболевания (остальные параметры, полученные при проведении лейкограммы, могут быть в норме).

Реакция на стресс/кортикостероиды

Стресс и применение кортикостероидов относятся к распространенным причинам нейтрофилии. Классическая картина лейкограммы — умеренный лейкоцитоз со зрелой нейтрофилией, лимфопенией и эозинопенией. У собак также могут происходить слабый или умеренный моноцитоз (например, 2 500/мкл). Лейкограммы часто указывают на изменения, вторичные к эндогенным или экзогенным стероидам. Лейкоцитоз вследствие кортикостероидного лечения у собак может достигать 30 000—40 000 клеток/мкл, с преобладанием нейтрофилов. Типичная реакция — 15 000—35 000 WBCs/мкл (Duncan et al., 1994). Нейтрофилия развивается в пределах 4—12 часов и возвращается к основным значениям менее чем через сутки. У кошек лейкоцитоз обычно бывает немного слабее (например, 22 000 WBCs/мкл с 18 000 нейтрофилами/мкл) при отсутствии моноцитоза. Гематологические картины при гипернадренкортикозе и продолжительном кортикостероидном лечении различаются друг от друга (включая норму), но в предполагаемые изменения входят лимфопения, эозинопения и нормальное число нейтрофилов (Latimer, 1995; Moore et al., 1992). Сосуществующие процессы могут иметь противоположные раздражители. Например, у собаки, находящейся в состоянии стресса или получающей кортикостероидную терапию, может быть заболевание, стимулирующее эозинофилию. Все это вместе будет способствовать колебанию числа эозинофилов.

В табл. 4.3 и 4.4 хорошо показаны эффекты кортикостероидного лечения на лейкоцитарную реакцию у собак. Вслед за воздействием кортикостероидов происходит расширение TBNP из-за увеличенного выделения нейтрофилов из костного мозга в кровь и уменьшенной их эмиграции из крови в ткани (табл. 4.4). В дополнение к этому, нейтрофилы сдвигаются из маргинального депо, где их невозможно подсчитать, в циркулирующее депо, откуда берут кровь на общий анализ, и их определяют при подсчете WBC. Сдвиг влево не

Таблица 4.3

Лейкоцитарные изменения у собаки при лечении дексаметазоном*

Показатель	Пятница	Суббота	Понедельник	Вторник	Среда
WBCs/мкл	12 200	22 200	19 600	31 100	29 300
Сегм./мкл	9525	18 648	10 976	26 433	25 491
Палочкоядерные/мкл	0	0	196	0	0
Лимфоциты/мкл	1905	1998	5096	1866	879
Моноциты/мкл	635	1554	2156	2799	3132
Эозинофилы/мкл	635	0	1176	0	0

* Гематологические показатели внешне здоровой собаки, проходившей ежедневное лечение дексаметазоном (за исключением воскресенья), иллюстрируют кортикостероидную/стрессовую реакцию. Показатели пятницы — дня перед началом лечения, должны быть использованы как справочные значения. Обратите внимание на исключения для классической ситуации, случившиеся каждый день, кроме среды.

	Число гранулоцитов (клетки/мкл)	TBGP ($\times 10^3/\text{кг}$)	T $\frac{1}{2}$ (часы)	Скорость оборота гранулоцитов ($\times 10^3$ клеток/кг/день)
Контрольные	5 600 (3.0—8.4 $\times 10^3$)	88 (53—112)	5.3 (3.8—6.3)	301 (157—468)
Прошедшие лечение	13 800 (8.7—30.1 $\times 10^3$)	162 (67—269)	7.6 (6.0—10.2)	352 (136—438)

Значения даны как средние (диапазон). Нейтрофилия у собаки после введения кортизона отражается увеличенным числом гранулоцитов, которое приблизительно является абсолютным числом нейтрофилов. Общее депо гранулоцитов в крови (TBGP) является общим числом гранулоцитов (преимущественно нейтрофилов) в организме на основе массы тела. Это показывает истинное повышение нейтрофилов в крови собак, проходивших лечение глюкокортикоидами. Полупериод циркулирующих (T1/2) нейтрофилов иллюстрирует более долгий срок жизни нейтрофилов в сосудистой системе. Скорость гранулоцитарного оборота подтверждает увеличенное выделение нейтрофилов из костного мозга.

(Ho Boggis DR, Winkelstein A: White Cell Manual. 3rd ed. Philadelphia, FA Davis, 1975.)

характерен при стрессе или кортикостероидном лечении. Более вероятна ядерная гиперсегментация нейтрофилов (так называемый сдвиг вправо), поскольку кортикостероиды уменьшают эмиграцию и продлевают полупериод циркуляции нейтрофилов в крови (табл. 4.4). По мере старения нейтрофилов развивается нарастающая ядерная гиперсегментация, или дольчатость. Гиперсегментированные нейтрофилы имеют пять или более ядерных долек. Кортикостероиды также увеличивают скорость выделения костным мозгом нейтрофилов, что является главной причиной лейкоцитоза. Тем не менее такое воздействие обычно слишком слабое для стимуляции выделения палочкоядерных нейтрофилов и метамиелоцитов при наличии нормального депо хранения нейтрофилов в костном мозге. Левый сдвиг свидетельствует об истощении этого депо и значительных тканевых потребностях в нейтрофилах, вторичных к сопутствующему воспалению.

Нельзя ожидать присутствия всех предполагаемых кортикостероидных изменений в каждой лейкограмме. Для классификации лейкограмм используют подход «наибольшего соответствия». К примеру, в табл. 4.3 представлены гематологические данные здоровой собаки, проходившей неоднократное лечение дексаметазоном. В первый день после начала лечения (суббота) наблюдалось пять из предполагаемых стероидных/стрессовых признаков (т.е. лейкоцитоз, нейтрофилия, отсутствие сдвига влево, эозинопения, моноцитоз). Лимфопения не было, хотя обычно она относится к наиболее последовательным изменениям. На третий день (понедельник) лимфоцитоз, моноцитоз и эозинофилия походят на физиологический лейкоцитоз. Только на пятый день (среда) наблюдается классическая кортикостероидная или стрессовая картина. Некоторые колебания могут быть следствием разницы во времени между введением дексаметазона и сбором крови. Максимальные лейкоцитарные изменения происходят через 4—12 часов и возвращаются к норме в пределах суток.

Реакция на физические нагрузки/эпинефрин

Транзиторный физиологический лейкоцитоз наблюдается преимущественно у молодых, здоровых кошек при выделении эпинефрина вследствие страха или напряженной физической нагрузки (например, сопротивление животного во время процедуры венопункции). TBNP остается неизменным, но происходит сдвиг клеток из маргинального в циркулирующее нейтрофильное депо. Как следствие, выявляется нейтрофильный лейкоцитоз. Не происходит увеличения выделения нейтрофилов из костного мозга или уменьшения эмиграции нейтрофилов из капиллярных лож. Физиологический лейкоцитоз у кошек по величине бывает больше, чем у собак, потому что кошки имеют большее маргинальное депо нейтрофилов (три нейтрофила в маргинальном депо на каждый нейтрофил в циркулирующем депо; табл. 4.1). Эти сдвиги депо у кошек бывают значительными; число WBC часто достигает 20 000/мкл, а нейтрофи-

Таблица 4.5

Основные причины нейтропении

Причина	Больные животные
Потребление нейтрофилов	
Преобладающий сепсис/эндотоксемия (важно)	Собаки/кошки
Парвовирусный энтерит (важно)	Собаки/кошки
Сальмонеллез	Собаки/кошки
Иммунная деструкция (редко)	Собаки
Угнетение костного мозга	
Вirus лейкоза кошек (важно)	Кошки
Вirus иммунодефицита кошек	Кошки
Парвовирус (важно)	Собаки/кошки
Эрлихиоз	Собаки
Токсичность костного мозга	Собаки/кошки
Эстроген (эндогенный/экзогенный)	Собаки
Фенилбутазон*	Собаки/кошки
Химиотерапия при раке	Собаки/кошки
Лейкемия (важно)	Собаки/кошки
Миелофтиз/миелонекроз	Собаки/кошки
Иммунное разрушение нейтрофильных предшественников (редко)	Собаки/кошки

* Другие препараты перечислены в тексте.

15 000/мкл) (Duncan et al., 1994). Физиологический лейкоцитоз у собак настолько незначителен, что не распознается клинически, поскольку значения вполне могут оставаться в справочных пределах. Лучшее всего он наблюдается у собак, на которых проводят опыты. У них вызывают кровотечение с последовательной записью гемограмм, а затем неожиданно подвергают физической нагрузке или пугают. При этом можно распознать слабое повышение WBCs, нейтрофилов, лимфоцитов и гематокритного числа (PCV).

ЛЕЙКОПЕНИЯ И НЕЙТРОПЕНИЯ

Лейкопения и нейтропения редко бывают у собак и кошек, но при этих заболеваниях прогноз плохой. Две наиболее вероятные причины нейтропении — избыточное тканевое потребление нейтрофилов при тяжелом воспалении и первичное заболевание костного мозга (табл. 4.5). Третья причина, которая подтверждается только экспериментально, — временный сдвиг нейтрофилов из циркулирующего в маргинальное депо, где их невозможно подсчитать. Такое изменение может быть вызвано эндотоксином. Эта транзиторная форма нейтропении фактически является «псевдо-нейтропенией», поскольку общее нейтрофильное депо крови не изменено. Иногда наблюдается иммунная или «стероидно-реактивная» нейтропения при волчанке или при использовании некоторых препаратов.

При чрезмерных тканевых потребностях тяжелая нейтропения представляет собой выделение из костного мозга совершенно незрелых нейтрофилов, даже миелоцитов и промиелоцитов. Воспалительный процесс, захватывающий большие поверхности как при септическом перитоните или септицемии, может вызвать серьезную нейтропению и лейкопению. Грамотрицательные бактериальные инфекции часто сопровождаются истощающей нейтропенией. При сильном сдвиге влево, заметных токсических изменениях и развивающейся лейкопении следует подозревать грамотрицательный сепсис. В противоположность этому, локализованные инфекции (абсцессы или пиометра) пиогенными бактериями обычно вызывают лейкоцитоз.

Общий анализ крови может дифференцировать лейкопению преобладающей инфекции от лейкопении первичного поражения костного мозга. У нейтрофилов короткий срок жизни в крови, и их количество должно уменьшаться до развития анемии или тромбоцитопении. Таков обычно бывает сценарий при тяжелом воспалении или преобладающей инфекции. Панцитопения или бицитопения свидетельствуют о первичном заболевании костного мозга, но нейтропения преобладающего вос-

палительного процесса может сосуществовать с апемией или тромбоцитопенией, возникшими по другим причинам (например, кровотечение, диссеминированная интраваскулярная коагуляция или и то, и другое). При возникновении сомнений для оценки гематопоза показаны пунктирование костного мозга и биопсия. Со временем ход патологического процесса помогает дифференцировать эти две причины нейтропении. Первичное заболевание костного мозга может развиваться постепенно, тогда как истощающая нейтропения — стремительно. Сдвиг влево, токсические изменения в нейтрофилах и образование «монетных столбиков» свидетельствуют о нейтропении вследствие сильного воспаления или инфекции.

Тяжелая первичная нейтропения может predisполагать к септицемии. Нейтропения и лейкопения происходит при миелотоксичности во время раковой химиотерапии. Количество нейтрофилов часто достигает самых низких значений через пять-семь дней после начала лечения. Диапазон значений может прогнозировать сепсис (Couto, 1985). Число нейтрофилов менее 2000 клеток/мкл требует мониторинга пациента на предмет сепсиса, наличие которого (возможно, от энтерических бактерий) предполагается при числе нейтрофилов менее 500/мкл и лихорадке. Кроме того, показано прерывать химиотерапию с миелосупрессивными средствами, если число нейтрофилов меньше 2500 клеток/мкл или число тромбоцитов менее 50 000/мкл.

Миелоидная гипоплазия/миелоидная гиперплазия

Устойчивая необъяснимая нейтропения является показанием для пунктирования костного мозга, биопсии коры или того и другого. К возможным факторам уменьшенного миелопоэза относятся сниженная выработка нейтрофилов (миелоидная гипоплазия, неэффективный гранулопоэз, некроз костного мозга) или поражения костного мозга (миелофиброз, диссеминированная гранулематозная инфекция или лейкемия), которые смещают здоровую гематопоезическую ткань (гл. 2). Этиологический диагноз (например, токсикоз эстрогена или фенилбутазона) иногда удается получить в результате исследования костного мозга, тем не менее можно определить, является ли причиной миелоидная гипоплазия или миелофтизическое заболевание.

Неэффективный гранулопоэз предполагают в том случае, когда лейкопения сопровождается нормальным или повышенным количеством развивающихся миелоидных клеток в костном мозге (в отсутствие преобладающей инфекции). Клетки разрушаются в костном мозге («рециркулируют») до созревания и, таким образом, не выделя-

ются в кровь. Такая ситуация в незначительной степени происходит у здоровых собак (т.е. падение миелоцитов), но патологически увеличивается при таких заболеваниях, как инфекция парвовируса собак и вируса лейкоза кошек (ВЛК). Приблизительно 50% ВЛК-положительных кошек с нейтропенией имеют выраженную гиперплазию гранулоцитов со сдвигом к незрелости, в то время как у 50% животных миелоидная гипоплазия свидетельствует о вирусном разрушении гематопоэтической ткани. Устойчивая нейтропения вопреки миелоидной гиперплазии у ВЛК-инфицированных кошек указывает на непродуктивный гранулопоэз, свидетельствующий о том, что повышенное тканевое потребление нейтрофилов не является причиной нейтропении. Неэффективный гранулопоэз может также быть идиосинкразической реакцией на лекарственный препарат (например, фенobarбитал).

Лейкопения и нейтропения могут также происходить вследствие повреждения или истощения миелоидных клеток (т.е. миелоидная гипоплазия; *гл. 2*). Причины миелоидной гипоплазии таковы: парвовирусная инфекция, эндогенный и экзогенный токсикоз эстрогена у собак, инфекция *Ehrlichia canis*, химиотерапия, а также идиосинкразические реакции на такие препараты, как фенилбутазон, триметоприм-сульфадiazин или хлорамфениколь (*гл. 3*). Несмотря на недостаточное подтверждение иммунных нейтропений у собак и кошек, стероидные нейтропении наблюдались у обоих видов животных. Артефактная нейтропения возникает вследствие агрегации лейкоцитов под воздействием антикоагулянта этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) или при получении разведенных образцов крови из систем внутривенного введения.

Миелоидная гиперплазия костного мозга предполагается в том случае, когда воспаление продолжается более двух-трех дней. Как правило, присутствуют лейкоцитоз и сдвиг влево, так что нет необходимости в анализе костного мозга для подтверждения его активности. Миелоидная гиперплазия в пунктатах костного мозга обычно выявляется при исследовании других гематологических проблем, например, нерегенеративной анемии, тромбоцитопении или лейкемии (*гл. 2*). В этих ситуациях миелоидная гиперплазия может быть вызвана сопутствующим воспалением или инфекцией, некрозом или генерализованной стимуляцией костного мозга.

МОНОЦИТОЗ И МОНОЦИТОПЕНИЯ

Моноцитоз случается примерно у 30% госпитализированных собак и 11% кошек. Моноциты крови пополняют макрофаги в тканях. Тканевые макрофаги включают клетки Купфера в гепатических синусоидах, легочные альвеолярные макрофаги и

глиальные макрофаги, а также гистиоциты и многоядерные гигантские клетки воспаления. Созревание моноцитов крови в тканевые макрофаги может сопровождаться изменениями в клеточной морфологии, метаболической активности, содержании ферментов и синтезе биологически активных белков.

Макрофаги удаляют некротические продукты распада, убивают грибки и некоторых паразитов, инактивируют вирусы, реагируют на инородные тела, стареющие фагоциты и аномальные красные клетки крови (RBCs), а также разрушают неопластические клетки. Моноцитоз характерен для заболеваний с большой потребностью в макрофагах. Например, при IHA RBCs в пленке из антител или комплемента подвергаются постоянному разрушению. Продукты некротического клеточного распада также должны быть удалены, чтобы позволить тканевую регенерацию и заживление. Хотя макрофаги являются «поздним» компонентом при большинстве воспалительных процессов, моноцитоз может происходить как при остром, так и хроническом заболеваниях. Он также сопровождает нагноение, пиогрануломатоз и гранулематозное воспаление, некроз, злокачественные образования, гемолитическую или геморрагическую болезнь, иммунные заболевания. Иногда моноцитоз является единственным изменением в лейкограмме у собак с сепсисом или бактериальным эндокардитом (Calvert and Green, 1986).

Дифференциальная диагностика моноцитоза включает реакцию на кортикостероиды (*подраздел «Реакция на стресс/кортикостероиды»*) и патологию с потребностью в макрофагах. Моноцитоз в крайнем случае может указывать на лейкемию. При наличии сопутствующей лимфопении и эозинонии высока вероятность стресса или кортикостероидной лейкоцитарной реакции, а если их нет, то возникает подозрение на хроническое воспаление или тканевую деструкцию.

Моноцитопения не является существенным показателем. Небольшое количество моноцитов в норме присутствует в крови. Если моноциты неровно распределены на кровяном мазке, то их можно не заметить при обычном дифференциальном подсчете лейкоцитов.

ЛИМФОЦИТОЗ

Лимфоциты сохраняют уникальную способность к делению и рециркуляции между кровью и тканями. Лимфоцитоз может быть транзитным (продолжительностью 15–30 минут) при физиологическом лейкоцитозе или устойчивым, означающим сильную иммунную стимуляцию вследствие хронической инфекции, вирусемии, иммунного заболевания или недавней иммунизации. Лабораторные показатели хронической инфекции (в дополнение к анамнезу и физическим данным) могут

включать гипериритацию с поликлональной гаммопатией, наличие «реактивных» лимфоцитов, признаки воспаления, выявленные общим анализом крови, цитологией или биопсией, и гиперплазии лимфатических узлов или и то, и другое. Устойчивый лимфоцитоз иногда бывает характеристикой лимфоидной неоплазии (например, лимфосаркома, хроническая лимфоцитарная лейкемия).

Реактивные лимфоциты или иммуноциты

Реактивные лимфоциты или иммуноциты — это крупные иммуностимулированные лимфоциты с темно-синей цитоплазмой и неровными, зубчатыми или расщепленными ядрами. В противоположность этому, у бластотрансформированных лимфоцитов — паттерн светлого рассеянного хроматина с выступающими ядрышками или ядерными кольцами. Редкие реактивные лимфоциты видны в мазках крови здоровых животных, тогда как небольшое количество или несколько реактивных лимфоцитов — в мазках больных или недавно вакцинированных. Реактивные лимфоциты не обладают особенной диагностической ценностью. Их число не является последовательным отражением степени иммунной стимуляции, а также не патогномонично для какого-либо специфического заболевания. Реактивные бластотрансформированные лимфоциты бывают необычайно многочисленными или активными (особенно у молодых животных), и их ошибочно принимают за лимфоидную лейкемию.

ЛИМФОПЕНИЯ И ЭОЗИНОПЕНИЯ

Лимфопения и эозинопения обычно возникают вследствие тяжелого стресса или экзогенного применения кортикостероидов (подраздел «Реакция на стресс/кортикостероиды»). Лимфопения характерна на ранней стадии острого, тяжелого, стрессового заболевания (рис. 4.5), но восстановление количества лимфоцитов в норме — признак хорошего прогноза. Потеря лимфоцитообогащенной лимфы может вызвать лимфопению. Примеры включают хилоторакс у собак и кошек, энтеропатию с потерей белка и лимфангиэктазию у собак, а также нарушение нормального лимфотока при воспалительных, инфекционных или неопластических процессах у обоих видов животных (Latimer, 1995). Лимфопения случается при некоторых вирусных заболеваниях посредством прямого поражения вирусом лимфоидной ткани и через лимфоцитное перераспределение вследствие стресса или воздействия антигенов. К вирусным заболеваниям собак, вызывающим лимфопению, относятся чума, инфекционный гепатит, парвовирусный энтерит и коронавирусный энтерит. У кошек лимфопения бывает при панлейкопении и инфекции ВЛК.

Возраст оказывает воздействие на число лимфоцитов. У молодых животных их обычно больше. К примеру, минимальное количество лимфоцитов, характерное для собак различных возрастных категорий, таково: 2 000/мкл в возрасте от трех до шести месяцев; 1 500/мкл — от восьми до 24; 1 000/мкл — после 24 месяцев. Таким образом, признак лимфопении в любом возрасте — недостаточность лимфоцитов.

Эозинопению сложно подтвердить обычным подсчетом WBC. Эти клетки могут не наблюдаться в лейкоцитном дифференциальном числе у здоровых кошек и составлять лишь 2% дифференциального лейкоцитного количества у собак. Колебания, предполагаемые при 100-клеточном ручном дифференциальном подсчете лейкоцитов при наличии 2% клеточного типа, составляют — 8% (95-процентный интервал достоверности). Клиническое подтверждение истинной эозинопении у больного животного получают при выявлении сопутствующей лимфопении. Наиболее распространенные причины эозинопении — тяжелый стресс, обусловленный болезнью, а также реакция на применение кортикостероидов. Ложная эозинопения гончих и других собак может быть следствием ошибочного распознавания «вакуолизированных или серых» эозинофилов как вакуолизированных плейтрофилов или моноцитов. У пораженных эозинофилов вместо красно-оранжевых гранул прозрачные вакуоли.

ЭОЗИНОФИЛИЯ

Общий комментарий

Эозинофилия указывает на эозинофильческое воспаление в теле, хотя интенсивная тканевая инфильтрация эозинофилами может не сопровождаться выявляемой эозинофилией, поскольку у эозинофилов короткий полупериод существования в крови. Эозинофилы убивают паразитов путем прикрепления и образования между ними пищеварительной вакуоли, регулируют интенсивность реакцией гиперчувствительности с промежуточными антителами иммуноглобулина E (IgE), но также могут способствовать воспалению и тканевому повреждению (Center et al., 1990; McEwen, 1992). Эозинофилы выделяют мощные молекулы, такие как основной белок и эозинофильная пероксидаза, которые повреждают стенку паразита или яйцо. Наиболее интенсивная эозинофильная реакция происходит с паразитами в пределах тканей (дирифилярии, стронгиды и мигрирующие легочные двуустки, например, *Paragonimus kellicotti*). Эндопаразиты, такие как *Giardia* или гельминты, которые не внедряются в ткань, обычно не возбуждают эозинофилию. Некоторые паразиты могут не возбуждать ее до своей смерти и последующего выделения скрытых до этого антигенов. Выработка эозинофилии — это иммунная реакция.

Первое воздействие паразита дает слабую позднюю эозинофилию, второе — интенсивную и значительную.

Воспалительная реакция на некоторые аллергены сходна с реакцией на тканевые паразиты. Лимфоциты отвечают на аллерген иммунной реакцией типа IgE. Эозинофилы, стимулированные к дегрануляции, могут разрушить нормальную ткань. К примеру, эозинофильное воспаление от вдыхания аллергенов при астме у кошек может вызвать повреждение респираторного эпителия.

Эозинофилы притягиваются к воспалительной ткани продуктами тучных клеток и лимфокинами. Они могут быть видны в опухолях тучных клеток и лимфосаркоме. Взаимодействие между лимфоцитами, тучными клетками и эозинофилами носит экстенсивный характер. Несмотря на действие посредников каждого клеточного типа местно или в костном мозге, Т-лимфоциты играют главную роль в стимуляции и созревании эозинофилов через выработку интерлейкина-5.

Диагностический подход

При выявлении причины эозинофилии следует в первую очередь рассмотреть паразитарные и аллергические процессы (рис. 4.6 и 4.7) (Center et al., 1990; Latimer, 1995). Менее частыми факторами являются неоплазия (опухоль тучных клеток, лимфома, коллоидные карциномы, фибросаркомы и эозинофильная лейкемия), грибковая (зигомикоз,

криптококкоз), вирусная (ВЛК) или бактериальная (*Streptococcus* или виды *Staphylococcus*) инфекции. Гиперэозинофильный синдром может давать тяжелую, устойчивую эозинофилию в кровеносной системе и тканях.

Большое количество тучных клеток находится близко к поверхности кожи, пищеварительного тракта, респираторных и мочеполовых путей; следовательно, эозинофилию можно оценить через исследование систем тела. Легко проводится обследование кожного покрова на эктопаразиты, дерматит или новообразования. Респираторный тракт можно подвергнуть гистологическому анализу путем транстрахеального промывания, бронхальной биопсии, мазков или сбором материала, прикрепляющегося к интубационным трубкам. Тонкоигольная пункция или хирургическая биопсия могут помочь исследовать кожные или легочные новообразования. Верхние отделы пищеварительного тракта должны подвергнуться визуальному осмотру оральной полости на эозинофильные гранулемы, особенно эозинофильный гранулемный комплекс кошек и собак породы сибирская лайка. Исследование фекалий на яйца паразитов не требует больших затрат, хотя эндопаразиты обычно не вызывают эозинофилию. При подозрении на эозинофильный гастроэнтероколит следует провести эндоскопическое обследование, хирургическую биопсию и цитологический анализ поражений. *Estrus* у собак иногда становится причиной эозинофилии.

БАЗОФИЛИЯ

Базофилия — это наличие 2% или большего количества базофилов, которые редко встречаются у здоровых собак и кошек. Если в крови присутствует всего 2% базофилов, то их можно пропустить из-за трудностей в распознавании в мазке. Для достоверного выявления необходимо 3–6% базофилов. Базофильные гранулы у кошек — многочисленные, умеренного размера, круглые или овальные, серовато-бежевого или светло-лавандового цвета. Такой вид базофилов — уникален, и эти клетки можно ошибочно принять за эозинофилы с побледневшими гранулами или моноциты. Эозинофилы кошек имеют красно-оранжевые гранулы палочковидной формы, тогда как моноциты — сине-серую цитоплазму без отдельных гранул. Изредка базофилы кошек содержат одну-две темноокрашенные фиолетовые гранулы, которые облегчают идентификацию клеток. Базофилы собак имеют небольшое количество широко рассеянных фиолетовых (метахроматических) или слабо окрашенных гранул, которые ошибочно можно принять за моноциты. Скудное содержание базофилов в мазках крови затрудняет идентификацию этих клеток.

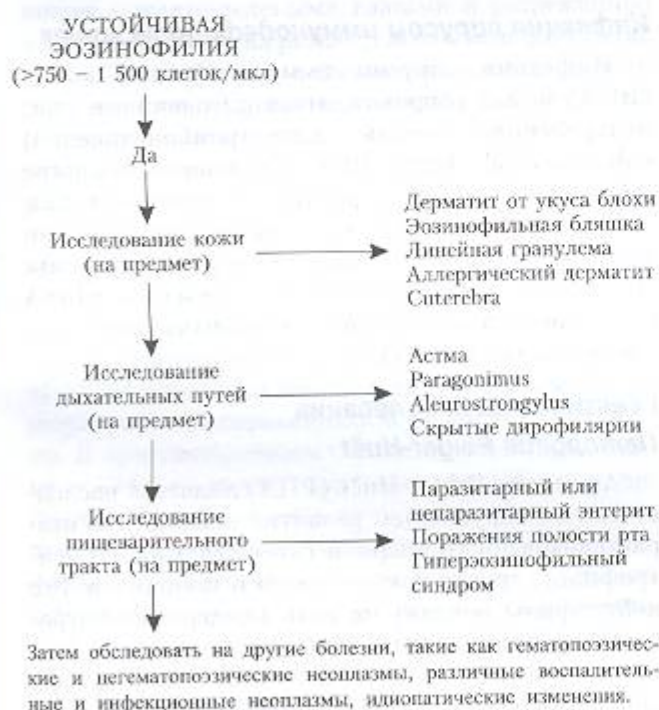
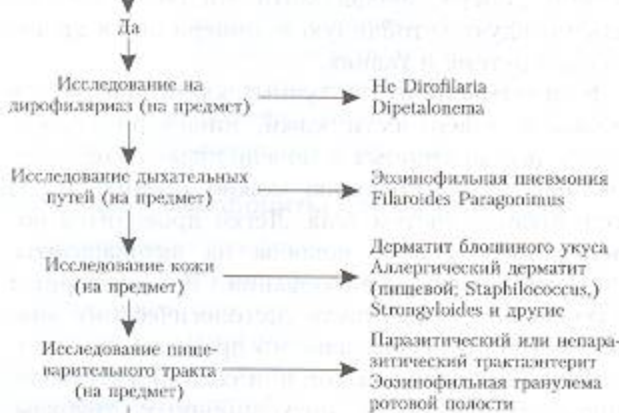


Рис. 4.6. Оценка эозинофилии кошек.

Алгоритм для диагностики распространенных причин этого заболевания у кошек.



Затем провести обследование на другие заболевания, такие как гематопозические и негематопозические неоплазмы, различные воспалительные и инфекционные неоплазмы, estrus, идиопатические изменения

Рис. 4.7. Оценка эозинофилии собак.

Алгоритм для диагностики распространенных причин устойчивой эозинофилии у собак.

Базофилы являются неотъемлемым компонентом реакций гиперчувствительности, как тучные клетки. Они участвуют в гемостазе, жировом метаболизме, отторжении паразитов (например, клещи) и уничтожении клеток опухоли (Latimer, 1995). Базофилия имеет две основные причины: паразитизм (особенно инфекция *Dirofilaria immitis*) и реакции гиперчувствительности. Иногда она обусловлена лимемией, опухолями тучных клеток или выступает в роли редкого компонента гранулоцитарной лейкемии (Latimer, 1995; O'Keefe et al., 1987).

НЕКОТОРЫЕ НЕНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЦИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ

К данной патологии относятся сравнительно частые вирусные и редкие генетические заболевания. Более подробно эта тема рассмотрена в других изданиях (Latimer, 1995, 1997; Latimer and Robertson, 1994).

Вирусные заболевания

Парвовирусная инфекция

Парвовирусная инфекция может сопровождаться диареей, рвотой и лейкограммными аномалиями, которые включают лейкопению, нейтропению с сильными токсическими изменениями и лимфопению. Парвовирус инфицирует и разрушает быстро делящиеся клетки (например, эпителий кишечных крипт, лимфоидная ткань, гематопозические клетки). Такая тканевая предрасположенность может вызывать энтерит (с кровавой диареей или без нее) или лейкопению. Потребление WBC в поврежденном кишечнике способствует лейкопении. При

парвовирусном заболевании у собак лейкопения носит транзиторный характер и обычно происходит на ранней стадии, так что ее легко не заметить без многочисленных общих анализов крови. В мазках могут быть выявлены тучные клетки из воспаленной кишки. При выздоровлении бывает нейтрофильный лейкоцитоз. В течение периодов интенсивного гранулопоэза может происходить лейкомоидная реакция плюс некоторое нарушение нормального созревания клеток. При полном клиническом выздоровлении основные лейкограммные значения восстанавливаются. Как показывает практика, парвовирусный энтерит у животных легче всего диагностируется, если в фекалиях выявлен вирус (гл. 9). Панлейкопения у кошек имеет сходную гематологическую реакцию.

Инфекция вирусом лейкоза кошек

ВЛК-инфекция вызывает различные нарушения, например цитопению, включая нейтропению (гл. 15). Виремия ВЛК диагностируется преимущественно методиками иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) и косвенным исследованием методом флюоресцирующих антител (IFA) мазков крови или мазков лейкоцитарной пленки. Если тестирование ELISA на группоспецифический антиген ВЛК дало отрицательный результат, но сама инфекция все еще подозревается, то следует обследовать пунктаты костного мозга методом IFA для исключения возможности секвестрированного вируса.

Инфекция вирусом иммунодефицита кошек

Инфекция вирусом иммунодефицита кошек (ВИК) может сопровождаться цитопениями (т.е., нейтропенией, анемией или тромбоцитопенией) (Shelton et al., 1991). ВИК обуславливает многие заболевания, включая различные инфекции, злокачественные образования, лимфаденопатию, колит и нарушения центральной нервной системы. Диагностируют эти инфекции посредством ELISA и методиками *Western blot*, доступными во многих лабораториях (гл. 15).

Генетические заболевания

Патология Pelger-Huët

Аномалия Pelger-Huët (РНА) является наследственным нарушением развития лейкоцитов, охарактеризованным ядерной гипосегментацией нейтрофилов, других гранулоцитов и моноцитов. Все нейтрофилы походят на палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты или метамиелоциты (т.е. при абсолютном подсчете получают тяжелый дегенеративный сдвиг влево). Клиницистам, занимающимся считыванием общего анализа крови, следует распознавать характерный вид WBC, что поможет избежать неоправданного беспокойства.

Ядерный хроматиновый паттерн гранулоцитов имеет грубый и зрелый внешний вид, а цитоплазма прозрачна и без токсических изменений. РНА представляет собой пожизненный «дегенеративный левый сдвиг», являясь несущественным признаком. Нейтрофилы функционируют нормально, и их предрасположенность к инфекции не доказана. РНА встречается как у собак, так и у кошек, и предположительно наследуется как аутосомный доминантный признак (Latimer, 1995; Latimer and Robertson, 1994). Эта аномалия может наследоваться в аутосомном неполном доминантном паттерне среди австралийских овчарок, что говорит об определении аномалии двумя или более аллелями (Latimer, неопубликованные данные, 1997).

Приобретенная ядерная гипосегментация нейтрофилов (псевдо-РНА) может быть следствием бактериальной инфекции, лекарственной терапии, развивающейся гранулоцитарной лейкемии, или инфекции ВЛК. Аномалию *bona fide* РНА можно подтвердить, обнаружив ее в мазках крови родителей, сибсов или других родственников, либо подтверждением наследственности путем проспективных породных проб. Устойчивые ядерные изменения на повторных анализах мазка крови после исключения причин псевдо-РНА позволяют сделать пробный диагноз.

Синдром Чедиака-Хигаши

Синдром Чедиака-Хигаши (CHS) передается как аутосомная рецессивная черта у персидских кошек с желто-зелеными глазами и разреженной дымчато-голубой шерстью (Latimer and Robertson, 1994). Это нарушение сопровождается крупными розовыми лизосомными гранулами или цитоплазматическими включениями в нейтрофилах. Крупное скопление меланиновых гранул бывает связано с разведением кошек с разноцветной шерстью и радужными оболочками глаз. Кроме того, уменьшение хориоидального пигмента вызывает красный фундальный рефлекс и фотофобию на яркий желтый цвет. Диагностика CHS подтверждается анализом мазка крови и макроскопической картиной. Нейтрофильные включения дают положительные результаты на пероксидазу и судановые красители. В противоположность другим животным кошки с CHS не имеют предрасположенности к инфекции. Тем не менее у таких кошек бывает более длительное кровотечение, вторичное к легкой дисфункции тромбоцитов. Может быть слегка пролонгированный гемостаз после травмы, венопункции или elective хирургического вмешательства.

Циклический гематопоз

Циклический гематопоз (синдром серых колли, циклическая нейтропения) является аутосомным рецессивным заболеванием, характеризую-

щимся прежде всего циклической нейтропенией с 11–12-дневными циклами, выявленными первоначально у щенков серебристо-серых колли. Нейтропения с показателями 0–400/мкл предрасполагает больных колли к угрожающим жизни бактериальным инфекциям. Дефект стволовых клеток вызывает циклическое уменьшение выработки тромбоцитов, других гранулоцитов и моноцитов, а также эритроцитов (ретикулоцитов). Из-за большего полупериода существования тромбоцитов и эритроцитов их количественные изменения менее заметны, чем у нейтрофилов. Циклический гематопоз, часто с различной периодичностью, наблюдается у собак других пород и иногда у кошек с инфекцией ВЛК (Swenson et al., 1987), а также у некоторых собак после лечения циклофосфамидом. Колебание нейтрофилов, других лейкоцитов, ретикулоцитов и тромбоцитов происходит с интервалами 8–29 дней. Гемограммы, получаемые с промежутками в два-три дня, должны показывать циклическую нейтропению, но для подтверждения циклическости других клеток и тромбоцитов может ежедневно потребоваться общий анализ крови.

Заболевания депонирования

Заболевания депонирования — это редкие наследственные энзимопатии, которые вызывают аккумуляцию промежуточных метаболитов сложных молекул в пределах клеточных лизосом. В зависимости от рода метаболита и его способности к окрашиванию по типу Романовского клеточные включения могут быть фиолетовыми и волокнистыми, как при мукополисахаридозе (MPS) V1 (синдром Марото-Лами) у кошек или MPS V11 у собак или иметь вид прозрачных вакуолей в лейкоцитах у кошек с недостаточностью лизосомной кислой липазы. Характерные фиолетовые гранулы MPS можно дифференцировать от токсической грануляции, поскольку у собак и кошек цитоплазматная базофилия отсутствует, а токсическая грануляция встречается редко. Заболевания лизосомного депонирования часто связаны с прогрессирующим заболеванием центральной нервной системы или скелета, но могут быть выявлены при общем анализе крови путем наблюдения характерных включений или вакуолей в циркулирующих лейкоцитах.

Нарушения функции лейкоцитов

Исследования нарушения нейтрофилов (Latimer, 1998) показали, что нейтрофильная дисфункция встречается редко, но может быть у животных с рецидивирующими инфекциями в анамнезе. Это связано с тем, что число лейкоцитов или крайне повышенное, или нормальное, но отсутствует нейтрофильная миграция в места инфекции (результаты цитологического исследования). Диагностика нейтрофильной дисфункции требует исключения

распространенных причин иммунного дефицита и подтверждения аномалий сцепления нейтрофилов, хемотаксиса, фагоцитоза, бактериальной активности или их сочетания. Тесты на функцию нейтрофилов требуют больших затрат труда и средств, поэтому они проводятся лишь некоторыми специалистами исследовательских лабораторий.

Недостаточность адгезивных белков CD11/CD18 у собак

Недостаточность адгезивных белков у собак (молекулярная недостаточность адгезии лейкоцитов у собак, CLAD, синдром гранулоцитопатии у собак) случается изредка у ирландских сеттеров и щенков их помеси. CLAD — ауточномное рецессивное заболевание. Больные щенки до 12-недельного возраста страдают рецидивирующими бактериальными инфекциями. В лейкограмме часто бывает лейкомоидная реакция (например, до 208 000 клеток/мкл). Жидкость из мест инфекции содержит мало нейтрофилов, поскольку их способность к эмиграции из микроциркуляции в места инфекции понижена. У нейтрофилов отсутствуют адгезивные белки CD11/CD18 на мембранной поверхности плазмы, что способствует фагоцитозу организмов и клеточной эмиграции из кровеносных сосудов (Trowald-Wigh et al., 1992).

Хронический ринит и пневмония у доберман-пинчеров

Хроническое респираторное заболевание у доберман-пинчеров — восьми близких родственников, было объяснено нарушенной бактерицидной деятельностью нейтрофилов (Breitschwerdt et al., 1987). Нейтрофилы нормально фагоцитируют бактерии, но не способны их уничтожить. Концентрации иммуноглобулина и комплемента, митогено-стимулированная трансформация лимфоцитов находятся в норме.

Приобретенная дисфункция нейтрофилов

Приобретенная дисфункция нейтрофилов наблюдается у некоторых собак с плохо отрегулированным сахарным диабетом, пиодермией, демодекозом, прототекозом и свинцовым токсикозом. У кошек это наблюдается изредка при инфекции ВЛК и инфекционном перитоните (Latimer, 1998).

НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ/ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Лейкемия

Общий комментарий

Лейкемия легко диагностируется при выявлении многочисленных (т.е. > 30%) гематопозитических бластных клеток в крови, костном мозге или одновременно и там, и там. Бластные клетки име-

ют большое круглое ядро, тонкий хроматиновый паттерн и одно или большее количество выступающих ядрышек. Лейкемия подозревается при выявлении выраженного или крайнего лейкоцитоза, аномального созревания лейкоцитов, дисплазии или каких-либо бластных клеток. К неспецифической патологии, которая может привести к диагностике лейкемии, относятся различные сочетания анемии, тромбоцитопении и лейкопении. Если изменения в крови не носят диагностичный характер, то исследование костного мозга может подтвердить лейкемию, поскольку в нем находится значительно больше бластных клеток, чем в крови.

Клинические симптомы при лейкемии разнообразны. Физические данные часто включают гепатоспленомегалию, лимфаденопатию, увеличение небных миндалин, кахексию, лихорадку и петехии. Количество реактивных и бласттрансформированных лимфоцитов часто бывает небольшим (например, 1–5/кровяной мазок) и не является диагностичным. Большое их число встречается у больных животных при отсутствии лейкемии (например, 1–5% WBC), но они могут симулировать лейкемию. Редкие митотические числа не указывают на лейкемию, поскольку митотически активные клетки, такие как рубрициты, промиелоциты, миелоциты, моноциты и реактивные лимфоциты встречаются у нейллейкемичных животных.

При достаточной уверенности в диагнозе острой бластной лейкемии, без знания специфического типа, многие врачи прекращают обследование и рекомендуют эвтаназию. Но если выбирается лечение случаев лейкемии, то здесь нужен более конкретный диагноз.

Отличительный диагноз конкретного типа лейкемии обычно требует работы ветеринарного клинического патолога. Исследование обычных, окрашенных по Райту мазков крови антикоагулированной ЭДТА, как правило, позволяют дифференцировать лимфопролиферативный (лимфоциты) процесс от миелоэритроидного (лейкоцитарного, эритроидного и мегакариоцитного/тромбоцитного). Отличие клеток может указать на их конкретное происхождение. Если клеточной морфологии у пациента с лейкемией недостаточно для определения происхождения клеток, можно использовать цитохимическое окрашивание, представленное в табл. 4.6, (Facklam and Kociba, 1985, 1986; Grindem et al., 1986), или электронную микроскопию (Grindem et al., 1985a, 1985b). Образцы крови и костного мозга для цитохимического окрашивания и ультраструктурного исследования требуют особого обращения, подготовки и фиксации. Поэтому следует провести консультацию с клиническим патологом во избежание задержки в постановке диагноза из-за неправильного взятия пробы и обращения с ней.

Краситель	Клетки, которые окрашиваются
Пероксидаза Собаки	Молодые и особенно зрелые нейтрофилы; светлое окрашивание моноцитов
Кошки	Зрелые и особенно молодые нейтрофилы; светлое окрашивание моноцитов
Черный судан В Собаки	Зрелые нейтрофилы; светлое окрашивание эозинофилов и моноцитов
Кошки	Молодые и зрелые нейтрофилы
Щелочная фосфатаза лейкоцитов Собаки	Слабое окрашивание молодых миелоидных клеток, базофилов и эозинофилов; сильное окрашивание лейкоэмических миелобластов; разная степень окрашивания лейкоэмических лимфобластов
Кошки	Молодые и зрелые эозинофилы
Альфа-нафтиловая бутират эстераза (ANBE) Собаки	Моноциты, лимфоциты, мегакарициты
Кошки	Моноциты, очаговое окрашивание лимфоцитов
ANBE + флюорид* Собаки	Лимфоциты; слабое окрашивание мегакарицитов
Периодат Шиффа Собаки	Молодые и особенно зрелые нейтрофилы, лимфоциты, мегакарициты; слабое окрашивание эозинофилов и моноцитов
Кошки	Молодые и особенно зрелые нейтрофилы; слабое окрашивание моноцитов и мегакарицитов

*Ингибирование ANBE флюоридом используется для ингибирования или редуцирования окрашивания моноцитов. (Ho Grindem CB, Stevens JB, Perman V: Cytochemical reactions in cells from leukemic dogs. Vet Pathol 1986; 23:103—109; и Facklam NR, Kociba GJ: Cytochemical characterization of feline leukemic cells. Vet Pathol 1986; 23:155—161.)

СХЕМЫ

Классификационные схемы для гематопозических неоплазм основаны прежде всего на клеточном происхождении, определяемом исследованием окрашенных по Райту (тип Романовского) мазков крови и костного мозга (рис. 4.8 и 4.9). Прежде всего гематологические неоплазмы разделяют на лимфопролиферативные и миелопролиферативные нарушения. Лимфопролиферативные нарушения включают лимфоциты, тогда как миелопролиферативные — остающиеся нелимфоидные лейкоциты, эритроидные клетки, а также мегакарициты или тромбоциты отдельно или в сочетании. Американское общество ветеринарной клинической патологии (ASVCP) составило классификацию острых миелоидных лейкоэмий у собак и кошек в соответствии с французско-американско-британской (FAB) классификационной системой (рис. 4.9), используемой в гуманной медицине (Jain et al., 1991). Обе системы, FAB и ASVCP, берут за основу процентное содержание бластных клеток, чтобы различать острую миелоидную лейкоэмию (>30% бластных клеток) и миелодиспластический синдром (MDS), хроническую миелоидную лейкоэмию и лейкоэмидные реакции (< 30% бластных клеток). Классификация FAB имеет счетную систему L1-L3 и M1-M7.

Для классификации лимфоидных неоплазм также используют различные системы. К критериям отличия относятся общий размер клеток, расщепление ядра, характеристики цитоплазмы и гистологическая картина, которая обозначается как диффузная, фолликулярная или узелковая. Система гистологической градации Национального ин-

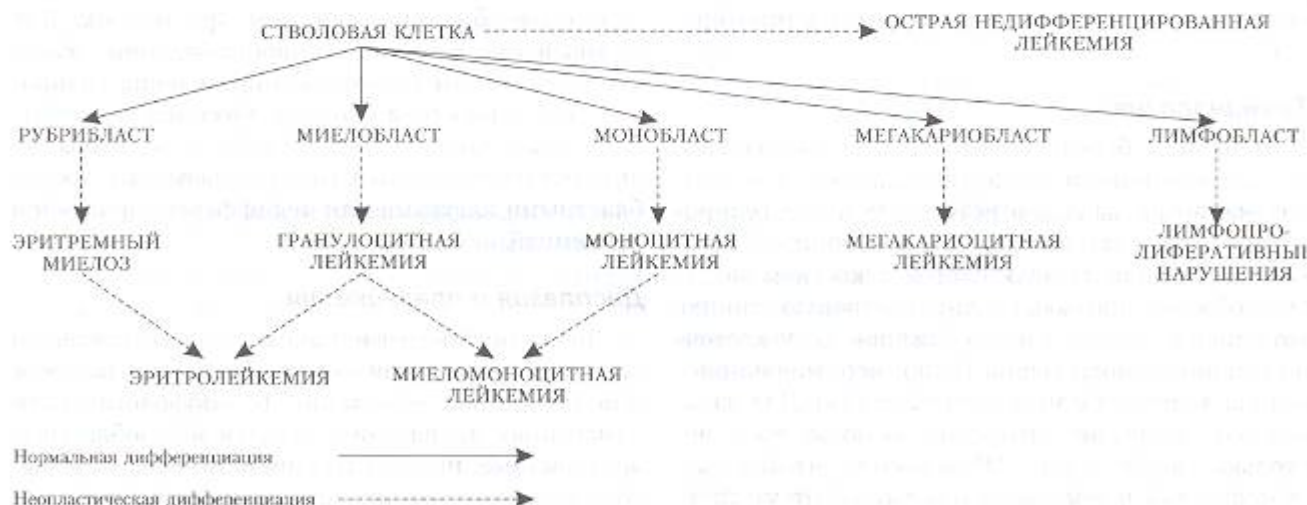


Рис. 4.8. Механизм гемопоэза.

Простая схема, характеризующая гемопоэз и происхождение большинства распространенных неопластических нарушений гематопозических клеток. (По Jain NC: Schalm's Veterinary Hematology, 4th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1986.)

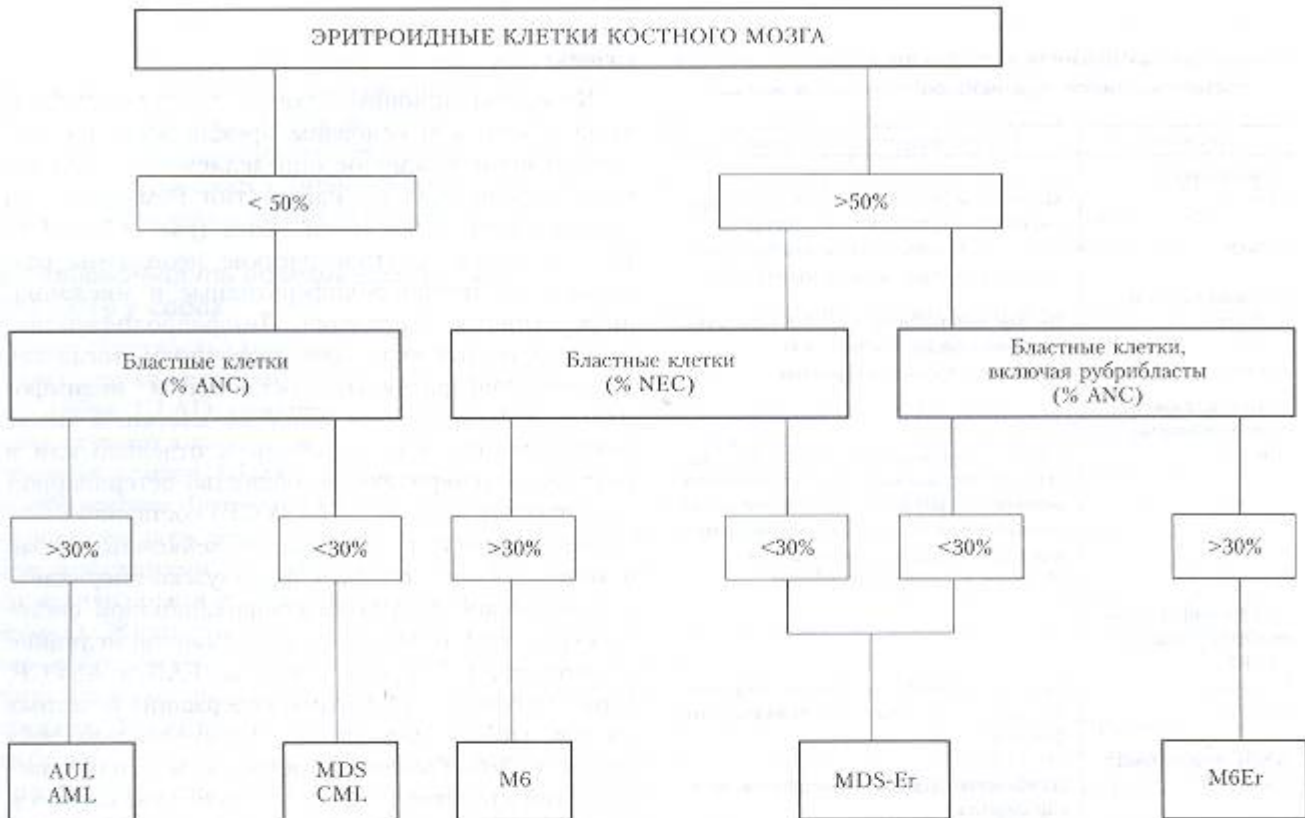


Рис. 4.9. Миелоидные лейкозы и миелодиспластические синдромы у собак и кошек.

ANC — любые ядерные клетки; NEC — ядерные эритроидные клетки; AUL — острая недифференцированная лейкозия; AML — острая миелогенная лейкозия; MDS — миелодиспластический синдром; CML — хроническая миелогенная лейкозия; M6 — эритролейкемия; Er — эритроидный синдром; M6Er — эритролейкемия. (По Jain NC и др.: Proposal criteria for classification of acute myeloid leukemia in dogs and cats. Vet Clin Pathol 1991; 20:63—82.)

ститута рака имеет подтвержденное прогностическое значение у людей, по в ней меньше уверенности при диагностике неоплазм у собак и кошек. В основном миелопролиферативные нарушения менее восприимчивы к лечению, чем лимфопролиферативные. Острая лимфобластная лейкозия проявляет некоторую восприимчивость к химиотерапии.

Терминология

Лейкемия буквально означает «белая кровь», но диагностически — это гематологическая неоплазма, возникающая в результате неотрегулированной выработки лейкоцитов, эритроцитов, мегакариоцитов или тучных клеток в костном мозге. Она обычно поражают одну клеточную линию, хотя иногда встречается поражение двух клеточных линий одновременно (например, миеломоноцитная лейкозия или эритролейкемия). Для дальнейшего описания лейкозии используется несколько определений. Обозначения *алейкозный*, *сублейкозный* и *лейкозный* говорят об отсутствии, наличии неопластических клеток или наличии их в малых или больших количествах в крови, соответственно.

Острая лейкозия характеризуется многочисленными бластными и незрелыми клетками, а хроническая — пролиферацией дифференцированных клеток, которую бывает сложно отличить от гиперплазии (например, лейкомоидная реакция). Обычно при хронических лейкозиях прогноз более благоприятен, чем при острых. Для обозначения клеточного происхождения лейкозии используют некоторые определения (например, гранулоцитная или миелогенная, моноцитная, лимфоцитная; рис. 4.8). Если невозможно определить клеточный тип, его называют просто бластными клетками или недифференцированной лейкозией.

Дисплазия и прелейкемия

Дисплазией называют аномальное созревание и развитие гематопозических клеток при наличии или отсутствии неоплазии. К морфологическим изменениям дисплазии относятся мегалобластные эритроидные предшественники, имеющие избыточное количество цитоплазмы и необычный хроматиновый паттерн, увеличенные сегментированные нейтрофилы с множественными ядерными дольками (макрополициты) и *асинхронное* созре-

вание, при котором различается зрелость ядра и цитоплазмы. Другие диспластические изменения включают неравномерность размера, формы или количества ядер. Возможные причины дисплазии — инфекция ВЛК, недостаточность кобаламина и фолата, применение лекарственных препаратов, а также воздействие токсинов.

Прелейкемические изменения происходят до начала открытой лейкемии и в гематопозитических клетках включают цитопению одного или более клеточных типов в периферической крови и морфологические признаки дисплазии. Некоторые цитопении разрешаются после поддерживающего лечения, тогда как в других случаях развивается лейкемия. Для наблюдения за цитопенией или подтверждения перехода к лейкемии требуются многочисленные общие анализы крови.

Лимфопролиферативная неоплазия

Лимфопролиферативная неоплазия встречается часто. Она включает лимфосаркому, миелому клеток плазмы, острую лимфобластную лейкемию, хроническую лимфоцитарную лейкемию и тимому. Приблизительно ежегодно лейкемия у собак и кошек составляют 31 и 224 случая на 100 000 животных, соответственно. Лимфоидные злокачественные заболевания, включая лимфосаркому, составляют свыше 85% лейкемий кошек и свыше 65% лейкемий собак. У кошек наблюдается шестикратная частота лимфосарком и 16-кратная — миело-пролиферативного заболевания по сравнению с собаками, в основном, как результат неоплазии вследствие инфекций ВЛК.

Лимфосаркома

Лимфосаркома (LSA, лимфома, злокачественная лимфома) является наиболее распространенной лимфоидной неоплазией у собак и кошек. Она обычно берет начало в периферических лимфоидных тканях и связана с образованием опухолей твердых тканей. Мультицентричное заболевание чаще встречается у собак и обычно поражает периферические лимфоузлы, селезенку и печень. В порядке снижения частоты другие формы LSA собак включают заболевания пищеварительного тракта, тимуса и кожи (грибовидный микоз). Тимусная LSA наиболее часто бывает у молодых кошек, тогда как алиментарная — у кошек старшего возраста. У этих животных могут также развиваться мультицентричная, почечная и кожная LSA. Примерно 60–80% кошек с тимусной или мультицентричной формами LSA имеют положительные результаты на группно-специфический антиген ВЛК, а кошки с алиментарной LSA — лишь в 30% случаев.

Гиперкальциемия (>12 мг/мл) является относительно частым признаком при LSA и ценным

диагностическим ключом (гл. 8). Диспротеинемия редко встречается у собак.

Некоторые цитологи повседневно проводят диагностику лимфосаркомы (гл. 16). Тонкоигольные пункции лимфоузлов или других пораженных тканей и органов обычно выявляют однородную популяцию лимфобластов. Если посредством цитологии не удастся четко распознать крайнюю лимфоидную гиперплазию от ранней LSA, то хирургическая биопсия может дать отличительный диагноз на основе изменений нормальной структуры ткани. Хирургические или эндоскопические биопсии глубоких тканей также обладают диагностической ценностью.

Общий анализ крови не обладает чувствительностью в выявлении LSA собак; 21% пораженных собак имеют лимфоцитоз и 25% — лимфопению. Приблизительно у 30% кошек бывает лимфопения. Примерно 30% кошек с LSA имеют лейкемический профиль крови. Общий анализ крови может подтвердить цитопению, включая анемию, тромбоцитопению и лейкопению, которые имеют их одновременно. Степень поражения костного мозга играет роль при определении стадии и назначении лечения LSA. Анализ костного мозга необходим, поскольку общий анализ крови может не отражать поражения костного мозга, и наоборот. Биопсия коры костного мозга обладает наибольшей чувствительностью в распознавании лейкемического поражения.

Плазмноклеточная миелома

Плазмноклеточная миелома (PCM) — это лимфо-пролиферативное нарушение клеток плазмы костного мозга. Экстрamedулярная плазмцитомы встречается в мягких тканях (например, печень, почки и кожа). Четыре диагностических признака PCM таковы:

- 1 — гиперпротеинемия с моноклональной гаммопатией;
- 2 — остеолитическое поражение позвоночника;
- 3 — более 15–20% клеток плазмы в пунктате костного мозга;
- 4 — протеинурия Бенс Джонса (гл. 7 и 12).

Протеинурия Бенс Джонса нечасто встречается у собак и кошек, и эти легкие цепочки антител лучше всего распознаются электрофорезом мочи при выявляемой протеинурии. Эрлихиоз может имитировать неоплазию клеток плазмы наличием сильного плазмцитоза в костном мозге и олигоклональной гаммопатии при сывороточной схожести с моноклональной гаммопатией.

Самыми диагностическими для PCM являются гистологический или цитологический анализы остеолитических областей или опухолей мягких тканей (гл. 16). Для неопластических плазмных клеток характерны анизоцитоз, анизокариоз и тон-

коррассейнный хроматиновый паттерн. При РСМ часто встречаются двухядерные клетки плазмы, но они могут быть также видны у здоровых животных в гиперпластической лимфоидной ткани (например, в аспирате лимфоузла). Реактивные или иммуностимулированные клетки плазмы могут иметь вид *клеток Мотта*, которые содержат выступающие цитоплазматические вакуоли, называемые *русселевскими тельцами*. Лейкемия клеток плазмы (неопластические клетки плазмы в крови) встречается редко.

Острая лимфобластная лейкемия

Острая лимфобластная лейкемия (ALL) бывает реже, чем LSA. Вследствие зарождения лейкемии в костном мозге ALL может быть связана с разными типами нерегенеративной анемии, нейтропении и тромбоцитопении в любом сочетании. При этом размер лимфоцитов на окрашенном мазке крови бывает различным, с множественными лимфобластами. Общий анализ крови обычно позволяет диагностировать ALL, однако более достоверные аномалии выявляются в костном мозге (плотная инфильтрация лимфобластами).

Путаница в диагностике ALL или других лейкозов может быть внесена реактивными или бластотрансформированными лимфоидными клетками на кровяных мазках, особенно у молодых животных, подвергшихся сильной иммунной стимуляции (например, инфекции). При многих неопластических состояниях (например, иммунная стимуляция болезнью или вакцинацией) выявляют мало или несколько реактивных лимфоцитов и бластотрансформированных лимфоцитов (возможно, пять на мазок крови). В отличие от этого при ALL наблюдается преобладание лимфобластов, возможно, пять лимфобластов на масляное иммерсионное поле. Использование препаратов лейкоцитарных пленок для концентрации лейкоцитов с целью нахождения нескольких лимфобластов не рекомендуют, поскольку в этих препаратах у здоровых животных часто содержится несколько бластотрансформированных лимфоидных клеток.

Хроническая лимфоцитарная лейкемия

Животные с хронической лимфоцитарной лейкемией (CLL) имеют относительно благоприятный прогноз продолжения жизни примерно на год после диагностики. Дифференциация CLL от ALL или LSA с лейкозным профилем крови основана на относительно зрелом внешнем виде лимфоцитов при CLL, чем при ALL и LSA. Размер лимфоцитов при CLL больше нормы, и они более однородны по внешнему виду, чем у здоровых животных. Диагностику CLL во многом способствует определение величины лимфоцитоза, который может превышать 40 000–10 000 лимфоцитов/мкл.

Максимальный лимфоцитоз при крайних иммунных реакциях (например, хронические риккетсиальные инфекции у собак) редко превышает 25 000 лимфоцитов/мкл и обычно составляет менее 15 000 лимфоцитов/мкл. CLL исключают в первую очередь, когда лимфоцитоз составляет 25 000–40 000 лимфоцитов/мкл. Вероятность CLL возрастает пропорционально лимфоцитозу; количества более 50 000–100 000/мкл обладают особенной диагностической ценностью (*подраздел «Тимомы»*).

Тонкоигольные пункции лимфоидных узлов, селезенки и печени при CLL подтверждают лимфоидную пролиферацию, но дифференциация гиперплазии от CLL может быть трудной. При CLL лимфоциты более однородны, тогда как неоплазия имеет более многообразные лимфоциты, клетки плазмы и лимфобласты. Биопсия и гистопатология могут лучше подтвердить инфильтрацию неопластическими лимфоцитами с потерей структуры ткани. Наличие в пунктатах костного мозга более 15–20% лимфоцитов свидетельствует о CLL, при которой встречаются слабая или умеренная анемия, слабая тромбоцитопения и моноклональная гаммопатия.

Тимомы

Тимомы обычно наблюдаются у особей более старшего возраста и представляют собой крапивообразную медиастинальную опухоль с симптомами кашля, диспноэ или торакального выпота, включая хилоторакс. В противоположность этому медиастинальная LSA — заболевание молодых животных, особенно кошек, и цитологически характеризуется лимфобластами, тогда как тимомы преимущественно состоят из лимфоцитов. Тимомы потенциально излечимы, а предпочтительный метод их диагностики — хирургическая биопсия. Данные цитологии могут быть сомнительными из-за вторичного хилоторакса или многочисленных тучных клеток. При тимоме может происходить сопутствующий зрелый лимфоцитоз, превышающий 25 000/мкл крови, благодаря чему его можно перепутать с CLL.

Грибовидный микоз

Грибовидный микоз — это форма LSA Т-клеток кожи (CTCL), обычно начинающаяся в коже и прогрессирующая до поражения лимфатических узлов, селезенки и костного мозга. Его диагностический признак — очаговая аккумуляция лимфоидных клеток в пределах эпидермиса, формирующих *микроабсцессы Поттера*. *Синдром Цезаря* — редкий подтип CTCL, сопровождающийся лейкозным профилем крови, в котором присутствуют характерные крупные Т-клетки с заметно извитыми ядрами (Latimer and Rakich, 1996).

Миелолифферативные нарушения

В этом подразделе описываются некоторые характеристики различных миелолифферативных нарушений, которые следует дифференцировать от диспластических и лейкоидных реакций. Как правило, острые миелоидные лейкомии — это тяжелые, быстро прогрессирующие заболевания, в основном не реагирующие на лечение. При хронической миелоидной лейкомии из костного мозга выделяются относительно зрелые клетки, и клинический ход заболевания может быть долгим. При миелолифферативных заболеваниях кошек лейкозный тип клеток может различаться с течением времени у одной и той же кошки; следовательно, диагноза миелолифферативного заболевания обычно бывает достаточно.

У бластных клеток различных клеточных типов часто отсутствуют характерные особенности и вначале возникает желание назвать недифференцированный бласт лимфобластом. Бласты при миелолифферативном заболевании отличаются более зрелой формой миелоидных клеток, если таковые присутствуют, или цитохимическое окрашивание плохо дифференцированной лейкомии (табл. 4.6).

Острая гранулоцитарная лейкомия

Острая гранулоцитарная (миелогенная) лейкомия (AML) обычно состоит из нейтрофилов, но бывает также одновременная выработка базофилов и эозинофилов. Общее число лейкоцитов разное, но может наблюдаться крайний лейкоцитоз. Бластные клетки составляют 81% дифференциального числа лейкоцитов. AML может сопровождаться серьезной анемией и тромбоцитопенией (дифференциация от лейкоидных реакций обсуждается в подразделе «Хроническая гранулоцитарная лейкомия»). Миелобласты, промиелоциты и атипичные клетки обозначают AML. Нарушенный ход созревания клеток предполагает неоплазию, но это может также происходить во время репопуляции костного мозга после разрушения клеток (например, токсины, парвовирус). Репопуляция костного мозга начинается с незрелых клеток (т.е. миелобластов, програнулоцитов и миелоцитов) без преобладания зрелых палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Такая картина вначале напоминает лейкомию, но прогрессирующее созревание в конце концов восстанавливает нормальную клеточную популяцию костного мозга. Для диагностики может потребоваться повторный анализ костного мозга через несколько дней.

Хроническая гранулоцитарная лейкомия

Хроническая гранулоцитарная (миелогенная) лейкомия (CGI, CML) отличается от острой гранулоцитарной лейкомии преобладанием сегментированных и палочкоядерных нейтрофилов. Прогноз

и реакция на лечение лучше, чем при AGL. Сдвиг влево может распространяться только на метамиелоциты, а миелоидная пролиферация костного мозга поражает более старшее миелоидное созревание (рис. 4.9). Диагностика CGI часто бывает основана на выявлении выраженного, устойчивого лейкоцитоза и исключении лейкоидной реакции, однако исключение только причин воспалительного заболевания — слабый метод, несмотря на отсутствие специфических критериев. При CGI может происходить лимфаденопатия в асндратах лимфатических узлов, что придает ей сходство с выраженным экстрамедуллярным гематопоезом. В биопсии печени могут выявлять значительную миелоидную пролиферацию, включая гнезда миелобластов.

Лейкемоидная реакция

Лейкемоидные реакции обсуждались ранее в подразделе «Прогноз». Лейкемоидные реакции вызываются локализованными инфекциями (например, пиометра, абсцессы), гепатозоонозом собак, IHA, недостаточностью адгезивных белков CD11/CD18 или паранеопластическими синдромами, вторичными к почечной карциноме, ректальной аденоме и метастатической фибросаркоме.

Миеломоноцитарная лейкомия

Миеломоноцитарная лейкомия (M4) характеризуется сочетанной выработкой нейтрофилов и моноцитов бипотенциальными стволовыми клетками. Это самая распространенная нелимфоидная лейкомия. Процентное соотношение моноцитов и нейтрофилов может измениться по мере прогрессирования заболевания. Предполагается умеренно тяжелая анемия.

Моноцитарная лейкомия

Моноцитарная лейкомия (M5) не является распространенным заболеванием. Цитохимическое окрашивание может предотвратить неправильную диагностику моноцитарной лейкомии как острой лимфоцитарной лейкомии.

Эозинофильная лейкомия

Эозинофильную лейкомию бывает трудно дифференцировать от гиперэозинофильного синдрома у кошек. Оба заболевания могут сопровождаться выраженной устойчивой эозинофилией, отсутствием реакции на кортикостероиды, диффузной тканевой инфильтрацией эозинофилами и смертью.

Базофильная лейкомия

Базофильная лейкомия — редкое заболевание. Эту форму неоплазии можно отличить от лейкомии тучных клеток незначительной вдавненностью ядер, сегментацией или дольчатостью. У со-

как цитоплазматические гранулы в неопластических базофилах могут быть более грубыми, чем в тучных клетках.

Лейкемия тучных клеток

Лейкемия тучных клеток зарождается в костном мозге и является редким заболеванием. Неоплазия тучных клеток — это распространенная кожная неоплазма у собак и редкая селезеночная опухоль у кошек, которая может быть обусловлена мастоцитемией.

Мастоцитемия

Наличие тучных клеток не предполагается в мазках крови здоровых собак (Bookbinder et al., 1992). Мастоцитемия (тучные клетки в крови) может свидетельствовать о неоплазии или о тяжелых воспалительных процессах, особенно парвовирусном энтерите (Stockham et al., 1986). Общее число тучных клеток на кровяной мазок у собак с энтеритом и мастоцитемией обычно колеблется от 2 до 9, но выявлялось и 30–90. В целом, чем больше их количество в крови, тем значительнее вероятность наличия системной неоплазии тучных клеток, особенно при отсутствии энтерита. Мастоцитемия у кошек обычно указывает на наличие селезеночной неоплазии тучных клеток. Цитология или хирургическая биопсия дают наилучшее подтверждение диссеминированной неоплазии тучных клеток. Обычно диссеминированное заболевание поражает селезенку, печень, отдельные лимфатические узлы или костный мозг (гл. 16). В норме костный мозг собак содержит 0–1 тучных клеток/1 000 ядерных клеток, а более 10 тучных клеток/1 000 ядерных клеток в мазках костного мозга считается O'Keefe и его соавторами (1987) увеличенным и поддерживающим показателем для гемолимфатического поражения при их диссеминированной неоплазии.

Эритромиелоз

Эритромиелоз — гематологическое злокачественное заболевание, характеризующееся выработкой ядерных эритроидных предшественников (т.е. рубрибласты, прорубрициты, рубрициты, метарубрициты). Оно распространено у кошек, но иногда встречается и у собак. Заболевание сопровождается регенеративной анемией (среднее PCV 14%, колеблется от 8 до 30%) и выраженным метарубрикоцитозом (≥ 188 ядерных RBCs/100 WBCs). Примитивные эритробласты, которые могут составлять 28% дифференциального количества лейкоцитов, являются круглыми или овальными клетками с эксцентрически размещенными ядрами. Ядерный хроматиновый паттерн тонко обозначен единственным выступающим ядрышком. Цитоплазма темно-синего цвета часто содержит несколько фиолетовых гранул.

Эритролейкемия

При эритролейкемии (M6) происходит пролиферация незрелых и атипичных эритроидных и миелоидных клеток, которыми обычно являются нейтрофилы. Заболевание встречается чаще у кошек, чем у собак. Бласты, включая миелобласты и эритробласты, могут составлять 28% дифференциального числа лейкоцитов. Может также происходить тяжелая регенеративная анемия (среднее PCV 10%, колеблется от 7 до 10%). Миелобласты должны превышать 30% популяции незрелоидных клеток в пунктатах костного мозга. Могут быть видны диспластические мегакариоциты.

Истинная полицитемия

Истинная полицитемия (первичная полицитемия) — это неопластическая выработка зрелых, безядерных эритроцитов (гл. 3). О полицитемии свидетельствуют кирпично-красные слизистые мембраны, спленомегалия и заметно повышенное PCV (65–81%). Отличительный диагноз — подтверждение абсолютного повышения массы красных клеток, нормального Pao_2 и уменьшенной сывороточной концентрации эритропоэтина. Необходимо исключить почечные кисты, пиелонефрит и опухоли, поскольку для этих заболеваний также характерна абсолютная полицитемия как паранеопластический синдром.

Мегакариоцитная лейкемия

Мегакариоцитная лейкемия (мегакариобластная лейкемия [M7], мегакариоцитный миелоз) встречается как у кошек, так и у собак. Количество лейкоцитов и тромбоцитов может различаться, возможно выявление циркулирующих мегакариобластов. Тромбоциты различаются по размеру и форме. Диагностика этой формы лейкемии требует положительных цитохимических реакций на периодат Жиффа, альфа-нафтиловую ацетатэстеразу, ацетилхолинэстеразу, а также фактор VIII. Электронная микроскопия может выявить характерные альфа-гранулы или ранние внутренние мембранные демаркационные системы. *Миелопролиферативное заболевание с преобладанием мегакариоцитов* — это термин, используемый для описания патологического состояния у собаки с неклассифицированными циркулирующими злокачественными клетками, тромбоцитозом ($1,5\text{--}2,0 \times 10^6$ тромбоцитов/мкл), а также неправильной мегакариоцитной гиперплазии в костном мозге (Harvey et al., 1982).

Эссенциальная тромбоцитемия

Эссенциальная тромбоцитемия является редким хроническим миелопролиферативным заболеванием, характеризующимся пролиферацией мегакариоцитов и неотрегулированной выработкой тромбо-

цитов. Количество тромбоцитов до 2–5 миллионов/мкл может предрасполагать к микротромбозу и микроваскулярной ишемии.

Острая недифференцированная лейкемия

Когда лейкемия имеет большую популяцию бластных клеток, происхождение которых невозможно определить, то заболевание диагностируется как острая недифференцированная лейкемия (AUL). Диагноз также ставится в том случае, если первоначальное исследование мазка крови не дает четкого указания на происхождение клеточного типа. Такого диагноза, как «острая лейкемия» достаточно для тех, кто не желает лечить животное.

Миелодиспластический синдром

Миелодиспластический синдром (MDS) означает серьезные диспластические изменения в гематопозитических клетках. При нем в костном мозге содержится менее 30% бластных клеток, тогда как при эритролейкемии (M6Er) и AML (AUL) — более 30% (рис. 4.9). MDS имеет прелейкемическое значение. У кошек с MDS клинические симптомы (отсутствие аппетита, вялость, слабость) носят неспецифический характер. Для подтверждения дисплазии следует выполнить анализ костного мозга, если лабораторные результаты выявляют макроцитную нерегенеративную анемию, множественные цитопении или устойчивую анемию, несмотря на попытку регенерации. Диспластические изменения колеблются у отдельных особей. Эритроидная линия может иметь избыточные числа рубрибластов и прорубрицитов (видимое прекращение созревания), мегалобластные рубрициты, ядра с аномальными хроматиновыми паттернами, дольчатостью или многоядерностью, сидеробласты или их сочетания. В костном мозге кошек в норме отсутствуют мидеробласты или окрашиваемый гемосидерин. Миелоидная линия может иметь избыточные миелобласты и промиелоциты (видимое прекращение созревания), аномальную грануляцию, неправильные гиперсегментированные нейтрофилы (макрополициты), ядерную гипосегментацию (приобретенное изменение Пельгера-Хьюэ-та), гигантские нейтрофилы, моноцитонидные нейтрофилы или их сочетания. Мегакариоцитная линия может иметь карликовые мегакариоциты, мегакариоциты с гиподольчатым или множественными круглыми ядрами, мегакариоциты с гипердольчатыми ядрами с синей цитоплазмой или их сочетания.

Литература

- Bookbinder PF, Butt MT, Harvey HJ: Determination of the number of mast cells in lymph node, bone marrow, and buffy coat cytologic specimens from dogs. JAVMA 1992; 200:1648–1650.
- Breitschwerdt EB, Brow TT, DeBuyscher EV, et al: Rhinitis, pneumonia, and defective neutrophil function in the Doberman Pinscher. Am J Vet Res 1987; 48:1054–1062.
- Center SA, Randolph JF, Erb HN, et al: Eosinophilia in the cat: A retrospective study of 312 cases (1975–1986). JAAHA 1990; 26:349–358.
- Couto CG: Clinicopathologic aspects of acute leukemias in the dog. JAVMA 1985; 186:681–685.
- Duncan JR, Prasse KW, Mahaffey EA: Veterinary Laboratory Medicine. 3rd ed. Ames, IA, Iowa State University Press, 1994.
- Facklam NR, Kociba GJ: Cytochemical characterization of leukemic cells from 20 dogs. Vet Pathol 1985; 23:155–161.
- Facklam NR, Kociba GJ: Cytochemical characterization of feline leukemic cells. Vet Pathol 1986; 23:155–161.
- Grindem CB, Perman V, Stevens JB: Morphological classification and pathologic characteristics of spontaneous leukemia in 17 dogs. JAAHA 1985a; 21:219–226.
- Grindem CB, Perman V, Stevens JB: Morphological classification and pathologic characteristics of spontaneous leukemia in 10 cats. JAAHA 1985b; 21:227–236.
- Grindem CB, Stevens JB, Perman V: Cytochemical reactions in cells from leukemic dogs. Vet Pathol 1986; 23:103–109.
- Jain NC: Schalm's Veterinary Hematology. 4th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1986.
- Jain NC, Blue JT, Grindem CB, et al: Proposed criteria for classification of acute myeloid leukemia in dogs and cats. Vet Clin Pathol 1991; 20:63–82.
- Latimer KS: Leukocytes in health and disease. In Ettinger SJ, Feldman EC (eds): Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat. 4th ed, vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 1892–1929.
- Latimer KS: An overview of neutrophil dysfunction in dogs and cats. In Bonagura JD (ed): Kirk's Current Veterinary Therapy XIII. Philadelphia, WB Saunders, 1999, in press.
- Latimer KS, Rakich PM: Sezary syndrome in a dog. Comp Haematol Int 1996; 6:115–119.
- Latimer KS, Robertson SL: Inherited leukocyte disorders. In August JR (ed): Consultations in Feline Internal Medicine - 2. Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp. 503–507.
- McEwen BJ: Eosinophils: A review. Vet Res Communic 1992; 16:11–44.
- Moore GE, Mahaffey EA, Hoenig M: Hematologic and serum biochemical effects of long-term administration of anti-inflammatory doses of prednisone in dogs. Am J Vet Res 1992; 53:1033–1037.
- O'Keefe DA, Couto CG, Burke-Schwartz C, Jacobs RM: Systemic mastocytosis in 16 dogs. J Vet Intern Med 1987; 1:75–80.
- Stockham SL, Basel DL, Schmidt DA: Mastocytosis in dogs with acute inflammatory diseases. Vet Clin Pathol 1986; 15:16–21.
- Swenson CL, Kociba GJ, O'Keefe DA, et al: Cyclic hematopoiesis associated with feline leukemia virus infection in two cats. JAVMA 1987; 191:93–96.
- Trowald-Wigh G, Haakansson L, Johannisson A, et al: Leucocyte adhesion protein deficiency in Irish setter dogs. Vet Immunol Immunopathol 1992; 32:261–280.

Гемостатические аномалии

- **Локализация нарушения**

- **Лабораторные тесты**

- Анализ тромбоцитов
- Морфология тромбоцитов
- Подсчет тромбоцитов
- Средний объем тромбоцитов, их масса и распределение
- Оценка тромбоцитов
- Диагностический подход к тромбоцитопении
- Тесты на функцию тромбоцитов
 - Время кровотечения
 - Тест на ретракцию сгустка
- Диагностический подход к аномальной функции тромбоцитов
- Анализ коагуляционного фактора
- Время протромбина
- Время активированного частичного тромбопластина
- Время активированного свертывания
- Время тромбина

- Фактор Виллебранда

- Анализ на специфический фактор
- Диагностический подход к коагулопатии
- Продукты расщепления фибрина
- Анализ кровеносных сосудов

- **Использование гемостатического профиля**

- **Некоторые заболевания**

- Диссеминированная интраваскулярная коагуляция
- Болезнь Виллебранда
- Эрлихиоз
- Отравление антагонистом витамина К
- Антитромбин III и тромбоз

- **Методики простых гемостатических тестов**

- Определение тромбоцитов в кровяном мазке
- Число тромбоцитов
- Время кровотечения
- Время активированной коагуляции
- Представление плазмы на анализ

Лабораторный подход к гемостатическим аномалиям рассматривается в этой книге в трех разделах. В первом разделе, где описываются лабораторные тесты, обсуждаются специфические интерпретации, которые можно сделать по результатам отдельных тестов, и заключения, получаемые из данных целой группы тестовых результатов, включая профиль гемостатических тестов. Во втором разделе рассматриваются некоторые гемостатические заболевания и их диагностика. В третьем разделе представлены важные технические аспекты гемостатических тестов.

Оценить состояние пациента с подозреваемым кровотечением с большой долей точности можно лишь полагаясь на результаты гемостатических тестов. Большинство необходимых тестов обычно используют в медицинских больницах. При сотрудничестве больничной лаборатории и установлении справочных норм эти тесты можно применять на постоянной основе ветеринарными специалистами. Альтернатива этому — отправка образцов в справочную лабораторию. Описанный далее диагностический подход предназначен для ветеринар-

ных врачей-практиков. Существуют также более подробные описания (Jain, 1993).

Проблемы кровотечения различны: от открытых (например, сильное носовое кровотечение) до подозреваемых (например, заболевание Виллебранда [vWD] у доберман-пинчеров), а также тех, которые выявляются при лабораторном исследовании (например, уменьшение числа тромбоцитов или заболевание печени). К симптомам кровотечения относятся продолжительные кровотечения после небольшой травмы (например, венепункция, потеря молочного зуба), после родового акта или estrus, а также спонтанные кровоизлияния (например, петехии, экхимозы, гематомы). Симптомы желудочно-кишечного кровотечения — свежая красная кровь или темный дегтеобразный стул. Кровотечение в суставы и другие полости тела можно диагностировать посредством жидкостной цитологии.

В таких случаях должен быть использован четкий, простой и последовательный подход (рис. 5.1). Сначала следует выяснить, является ли кровотечение следствием нарушенного гемостаза. Если его

А — НОРМА



В — ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ



С — КОАГУЛОПАТИЯ



Рис. 5.2. Признаки тромбоцитопении и коагулопатии.

Показано различие в размере кровоизлияния при тромбоцитопении по сравнению с коагулопатией: А — нарушение в сосуде в норме быстро восстанавливается, когда тромбоциты и коагуляционные факторы стимулируются под воздействием коллагена с целью формирования тромбоцитарной пробки, быстро стабилизируемой фибриновыми нитями; В — при тромбоцитопении не формируется правильная тромбоцитарная пробка, но лишь небольшое количество крови протекает в коллаген до формирования фибринового сгустка; С — нарушение коагуляционного фактора препятствует быстрой или твердой фибриновой стабилизации тромбоцитарной пробки, и она разрывается с обильным кровотечением.

целью образования тромбоцитарной пробки (рис. 5.2, 5.9). Коагуляционные факторы, стимулированные коллагеном, тканевым тромбопластином и тромбоцитами образуют фибриновые нити для стабилизации пробки. Небольшие кровоизлияния, такие как петехии и экхимозы, свидетельствуют о тромбоцитарном или сосудистом нарушении (рис. 5.2). Кровотечение из носа часто обусловлено тромбоцитарными нарушениями, возможно, из-за скудности ткани между сосудами и слизистой оболочки носа.

В отличие от этого, коагуляционные пороки характеризуются более глубокими кровоизлияниями (например, гематомы, гемартрозы). При коагулопатиях формируется тромбоцитарная пробка, но не будучи стабилизирована фибриновыми нитями, она нарушается, позволяя повторное кровотечение. Тяжелая степень недостаточности одного или более коагуляционных факторов замедляет формирование сгустка, который должен быстро образовываться после контакта с субэндотелиальным коллагеном. За это время может случиться большая кровопотеря до того, как фибриновый сгусток или давление смежных тканей остановит кровотечение (рис. 5.2). Нарушения с коагуляционными факторами объединяются под одним термином «коагулопатия». Нарушения в тромбоцитах известны как тромбопатия. Гемостатические нарушения включают и коагуляционные, и тромбоцитарные факторы (табл. 5.1).

При наличии клинически значимого кровотечения неясной причины рекомендуется проведение профиля из пяти тестов (табл. 5.1 и 5.2). Это яв-

ляется основным методом локализации дефекта. При некоторых гемостатических нарушениях бывают затронуты множественные области гемостатического механизма. Выводы, сделанные при проведении только одного или двух тестов, могут быть неполными или ошибочными. Некоторые ситуации требуют проведения единственного теста (например, проба vWF как прехирургический скрининг при намеченном хирургическом вмешательстве у собаки породы доберман, возможно имеющей vWD; время протромбина [PT] для подозрения на проглоченный родентицид типа варфарина); (далее подраздел «Время протромбина»).

Таблица 5.2

Гемостатический скрининговый профиль

Предпочтительный тест	Альтернативный тест	Тестируемый параметр
Число тромбоцитов	Мазок крови	Количество тромбоцитов
Время кровотечения внутривенозной слизистой АРТТ	Ретракция сгустка АСТ	Функция тромбоцитов Коагуляционные факторы
Время протромбина	Нет	Коагуляционные факторы
FDP Анализ на vWF	Нет Ботроцетиновый софактор	Фибринолиз vWF

АРТТ — время активированного частичного тромбопластина; FDP — продукты расщепления фибрина; АСТ — время активированного свертывания; vWF — фактор Виллебранда.

Рекомендуемый профиль включает: число тромбоцитов, время кровотечения внутриротовой слизистой (ВМВТ — оценивает функцию тромбоцитов), время активированного частичного тромбопластина (APTT — оценивает внутренний и общий коагуляционные пути), PT (оценивает внешний и общий пути), а также пробу на продукты расщепления фибрина (FDP — скрининг на фибринолитическую активность) (табл. 5.2). Альтернативные тесты проводятся по мере того, как возникает в них потребность. Время активированного свертывания (ACT) замещает APTT. Тест ACT более прост в выполнении, но обладает меньшей чувствительностью и специфичностью, чем APTT. Мазка крови достаточно для выявления клинически значимой тромбоцитопении. Можно добавить анализ на vWF, поскольку это распространенное заболевание у собак. Такой профиль должен выявлять большинство гемостатических дефектов.

Анамнез, клинические симптомы, данные физического осмотра, склонность собак данной породы к определенным заболеваниям, а также другие характеристики помогают в диагностике. Процесс диагностирования напоминает наблюдение за птицами. Чем чаще вы видите одну и ту же птицу, тем легче узнаете ее в следующий раз, и становятся видны более мелкие детали: строение тела, расцветка перьев и т. д.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

В этом разделе рассматриваются проблемы тромбоцитов, коагулопатии и фибринолиза. О том, как выполняются сами тесты, подробно описано далее, в разделе «Методики простых гемостатических тестов».

Анализ тромбоцитов

Нарушения, связанные с тромбоцитами, — самые частые причины кровотечений. Тромбоцитопения обычно происходит вследствие избыточного удаления тромбоцитов (например, иммунная тромбоцитопения [IMT], диссеминированная интраваскулярная коагуляция [DIC]), но также случается и как следствие снижения выработки тромбоцитов (например, заболевание костного мозга). Аномалии функции тромбоцитов менее явные, но происходят как часть vWD при лимфопролиферативном заболевании с аномальными циркулирующими парапротесинами, при лечении лекарствами, например, аспирином, и как первичные нарушения (например, тромбопатия у бассет-хаундов).

Морфология тромбоцитов

Следует провести анализ мазков крови на число тромбоцитов, их размер и агрегацию. Если обнаруживаются скопления тромбоцитов, то их количество не учитывается, а берется повторная про-

ба для получения крови с ровным распределением тромбоцитов. Когда скопления тромбоцитов четко видны на мазке или выявляются автоматическими клеточными счетчиками, то число тромбоцитов не указывают. Большое количество крупных тромбоцитов свидетельствует об активном тромбопоэзе и активном костном мозге. Увеличенное количество крупных тромбоцитов — субъективное утверждение, но средний объем тромбоцитов (MPV) и тромбоцитарная гистограмма (рис. 2.7) объективно описывают изменения размеров тромбоцитов. Более крупные из них обладают большей функциональной активностью, что может служить объяснением отсутствия кровотечений у некоторых собак с количеством тромбоцитов менее 10 000/мкл (Davenport and Carakostas, 1982). Иногда у тромбоцитов бывают псевдоподии и неровная форма, что может быть связано с их активацией при сборе образца. Первичные тромбоцитарные нарушения, например, тромбоастеническая тромбопатия у собак породы оттерхаунд — редкий случай, когда задействованы крупные и морфологически неправильные тромбоциты. *Ehrlichia platys* может быть видна в тромбоцитах.

Подсчет тромбоцитов

Показатель количества тромбоцитов используют для классификации тяжести тромбоцитопении и при наблюдении за ходом и реакцией заболевания на лечение. Можно использовать ручные способы подсчета при помощи гемоцитометра или автоматизированные гематологические счетчики клеток. Однако предпочтение следует отдать автоматизированным счетчикам тромбоцитов, поскольку это более легкий, точный и достоверный способ. Тромбоциты кошек имеют тенденцию к агрегации, что часто бывает причиной неточности их подсчета. Если видны скопления тромбоцитов, то перед повторным подсчетом клеток кровь можно переменить вихревым миксером. Часто после выполнения этой процедуры количество подсчитанных тромбоцитов повышается до нормальных справочных показателей, исключая тромбоцитопению. Другая ошибка при подсчете тромбоцитов — необычайно большие тромбоциты (особенно у кошек), которые превышают возможности счетчика и таким образом исключаются. При пролиферативных заболеваниях кошек при подсчете пропускают много больших и неправильных тромбоцитов. Небольшие частички (например, липидные капли, фрагменты красных клеток крови [RBC]) могут быть сосчитаны как тромбоциты в липемической крови или при интраваскулярной гемолитической анемии. На эту ошибку указывают острые спайки на тромбоцитарной гистограмме (рис. 2.7). Небольшие RBCs при железодефицитной анемии также считают как тромбоциты.

Средний объем тромбоцитов, их масса и распределение

MPV, тромбоцитарная масса и ширина распределения тромбоцитов (PDW) — новые значения, регистрирующиеся некоторыми гематологическими анализаторными системами. Увеличенный MPV

обычно указывает на увеличение мегакариоцитарного выделения среди тромбоцитов. Уменьшенный MPV у собак с тромбоцитопенией связан с IMT. Он может быть также в том случае, если мелкие частицы (например, липидные капли, фрагменты RBC) считают как тромбоциты (рис. 2.7). Масса

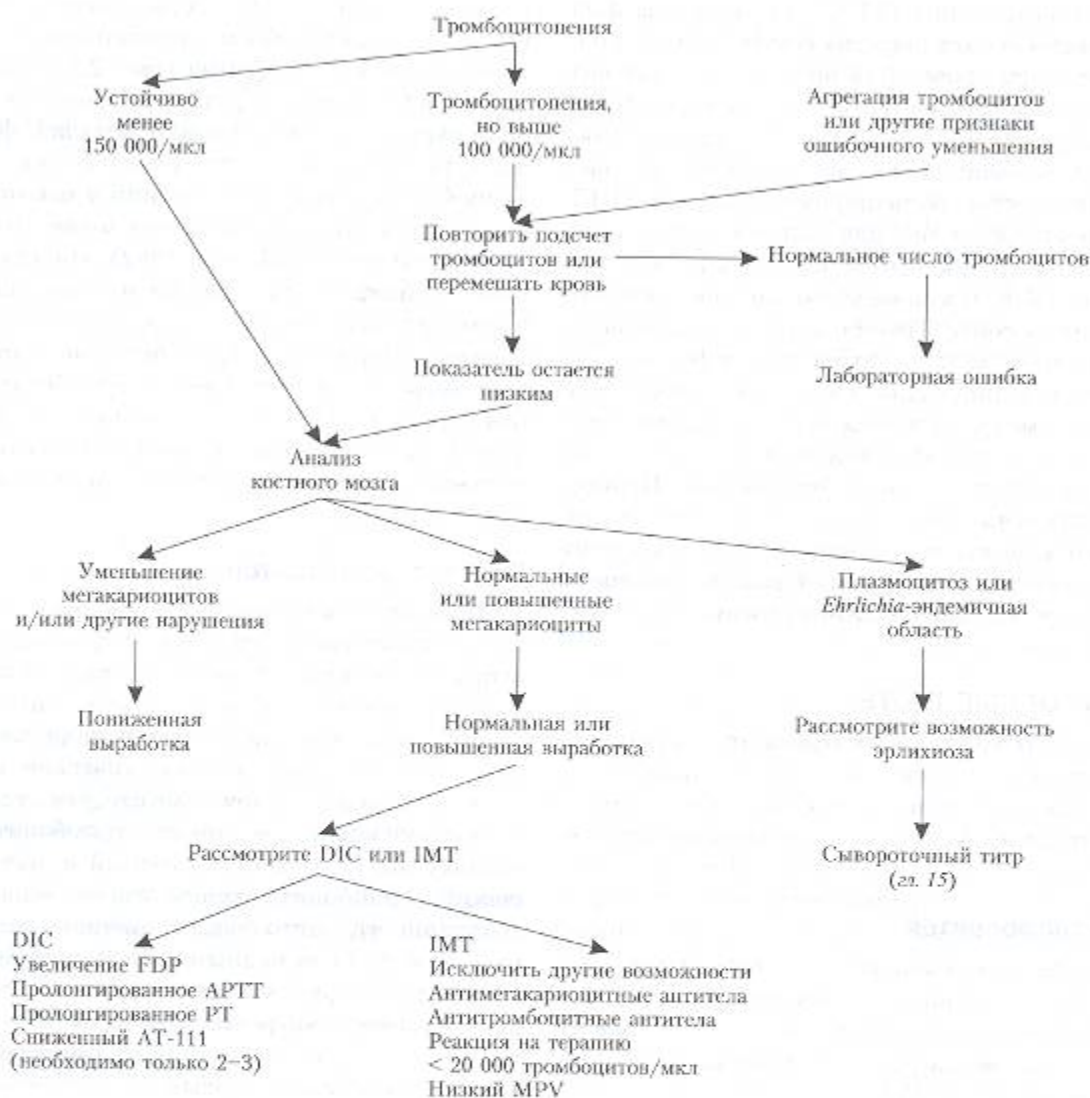


Рис. 5.3. Методы диагностики тромбоцитопении у собак.

Распространенные факторы здесь таковы: диссеминированная интраваскулярная коагуляция (DIC), иммунная тромбоцитопения (IMT), заболевание костного мозга или эрлихиоз. Редкие причины не рассматриваются. Вначале надо установить, не является ли значительная тромбоцитопения следствием ошибки аппаратуры или неправильного сбора образца или обращения с ним. При повторном подсчете тромбоцитов нужно попытаться применить другой антикоагулянт, более осторожно провести венепункцию и постараться затратить меньше времени на обработку образца после сбора. Перемешивание крови вихревым миксером может выявить ошибку в определении числа тромбоцитов вследствие их агрегации. Анализ костного мозга должен состоять из одновременного проведения пункции, гистологической биопсии и общего анализа крови. Диагноз заболевания костного мозга подтверждается уменьшенными мегакариоцитами или выявлением других патологических процессов, таких как лейкоз или миелофиброз. Подозрение на эрлихиоз бывает в том случае, если в костном мозге плазмоцитоз или собака находилась в эндемичной области (гл. 15). Если костный мозг в норме, а число мегакариоцитов в норме или увеличено, то это говорит о повышенном удалении тромбоцитов. DIC диагностируют посредством изменений в гемостатическом профиле, IMT — тестированием антитромбоцитарных или антимегакариоцитарных антител и другими данными, о которых идет речь в тексте. Если иные признаки указывают на IMT (например, тромбоцитное число < 20 000/мкл и/или низкий средний объем тромбоцитов) или DIC (например, тяжелое воспалительное или злокачественное неопластическое заболевание), используйте специфическое тестирование и обходите без анализа костного мозга. FDP — продукты расщепления фибрина; АРТТ — время активированного частичного тромбопластина; РТ — время протромбина; АТ 111 — антитромбин 111.

тромбоцитов — результат умножения числа тромбоцитов на MPV, и это является более физиологическим измерением. К примеру, если у определенной породы животных низкое число тромбоцитов, но сами тромбоциты крупные и большой MPV, что дает приблизительно эквивалентную тромбоцитарную массу по сравнению с другими породами, то можно считать тромбоцитарную функцию в норме. Увеличенный PDW указывает на увеличение отклонений в объеме тромбоцитов.

Оценка тромбоцитов

Оценка тромбоцитарных чисел из окрашенного мазка крови является более быстрой методикой, чем подсчет тромбоцитов, при этом обладает клинической значимостью (Tvedten et al., 1988). Среднее количество тромбоцитов в 10 полях на мазках крови считают с использованием $\times 100$ масляного объектива ($\times 1\,000$ увеличение) в однослойной области (область подсчета). Здоровые собаки имеют 8–29 тромбоцитов/поле, а кошки — 10–29 /поле. Если у собаки приблизительно 20 000 тромбоцитов/мкл, то это считается один тромбоцит на масляное иммерсионное поле. Но прежде мазок нужно отсканировать, чтобы убедиться в равномерном распределении тромбоцитов и отсутствии их скопления.

Диагностический подход к тромбоцитопении

Первый шаг в оценке тромбоцитопении — подтверждение отсутствия ошибки сбора образца, промедлений в обращении с ним или лабораторных погрешностей (рис. 5.3). Распространенная причина псевдотромбоцитопении — агрегация тромбоцитов, которая вторична к проблемам с венопункцией или антикоагулянтам. Число тромбоцитов у кошек, как правило, бывает неточным из-за агрегации тромбоцитов. Техника «двух пробирок» уменьшает вероятность агрегации. Сначала надо взять 2–3 мл крови, содержащей тканевой тромбопластин, в одну пробирку (например, биохимический профиль), затем собрать кровь в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) или использовать цитрированную кровь, хорошо перемешать и немедленно подсчитать тромбоциты.

Следующим шагом является классификация тромбоцитопении по степени тяжести. Ее распознают в том случае, если число тромбоцитов меньше соответствующих справочных норм. Справочные значения в разных лабораториях и из-за применения разных методик могут отличаться. Справочные нормы тромбоцитов у Jain (1993) составляют 200 000–500 000/мкл, тогда как в университете штата Мичиган при ручном подсчете — 166 000–575 000/мкл. Устойчивая легкая тромбоцитопения (100 000–175 000 тромбоцитов/мкл) может не быть специфичной для определенного

заболевания. Следует осторожно интерпретировать легкую тромбоцитопению, поскольку это может быть следствием заболевания (например, хронические DIC, IMT в низкой степени, эрлихиоз) или артефакта.

Тяжелая тромбоцитопения определяется в том случае, если число тромбоцитов менее 20 000/мкл и при этом вероятны клинические симптомы — петехии, экхимозы, носовое или желудочно-кишечное кровотечение. У одних животных кровотечение отсутствует при 10 000 тромбоцитов/мкл, тогда как у других может присутствовать и при 40 000–50 000 тромбоцитов/мкл. Размер тромбоцитов, их функция, поддержка кровеносного сосуда/эндотелия, концентрация FDP и коагуляционные факторы, а также степень нарушения гемостатического механизма — все это факторы наличия или отсутствия кровотечения. Важна связь между изменениями лабораторных показателей исследуемых образцов и клиническими симптомами. Так, если у пациента есть кровотечение при количестве тромбоцитов более 50 000/мкл, то вероятно наличие дополнительных факторов (например, нарушенная тромбоцитарная функция, связанная с DIC).

К трем распространенным причинам тромбоцитопении относятся:

- 1 — деструкция (например, IMT);
- 2 — нарушения выработки тромбоцитов костным мозгом (например, эстрогенная токсичность);
- 3 — потребление тромбоцитов (например, DIC).

В некоторых областях распространены *Ehrlichia*. Пункция костного мозга, биопсия или и то, и другое обычно подтверждают уменьшенную или компенсаторную увеличенную выработку тромбоцитов через оценку количества мегакариоцитов. Кровотечение в месте пункции или биопсии легко контролировать, так что при тромбоцитопении рекомендуют анализ костного мозга (рис. 5.3).

IMT часто диагностируют, исключая проблемы костного мозга, DIC и другие распространенные заболевания. Поддерживающим диагностическим признаком является реакция на иммуносупрессивную терапию. Прямой диагностический метод — подтверждение наличия антитромбоцитарных антител на тромбоцитах в крови или в сыворотке. Были разработаны различные методики, но многие из них не находят широкого применения (Kristensen et al., 1994). Антимегакариоцитарные антитела можно выявить на мазках костного мозга (гл. 12). Два косвенных показателя IMT — это низкий MPV или количество тромбоцитов ниже 20 000/мкл (Northern and Tvedten, 1992). Из 17 тромбоцитопенических собак с микроцитозом (низкий MPV) и из 22 собак с числом тромбоцитов ниже 20 000/мкл, соответственно, у 16 и 21 была IMT. Надо заметить, что такое количество

тромбоцитов было близким границам точного определения для гематологического анализатора Н-1, и это было в области, где *Ehrlichia* встречается редко. ИМТ может быть вторичной по отношению к лекарственным препаратам, инфекциям, многократным трансфузиям, волчанке или идиопатической.

Заболевания костного мозга, влияющие на выработку тромбоцитов, возникают вследствие токсинов, инфекций, иммунных нарушений, лейкемии и других причин. К токсинам относятся эстроген (включая тестикулярные опухоли), фенилбутазон, химиотерапевтические средства и дансон. При миелофиброзе или жировом костном мозге часто не обнаруживают этиологического агента.

Обычно DIC исключают в том случае, когда остальные показатели гемостатического профиля находятся в норме. Если у животного отсутствуют другие нарушения, то это явно проблема тромбоцитов.

Тесты на функцию тромбоцитов

Время кровотечения

ВМБТ является чувствительным и специфическим тестом функции тромбоцитов у собак (Jergens et al., 1987). Пружинным одноразовым устройством делают стандартизированные порезы на поверхности слизистой оболочки верхней губы (методика этой процедуры описана далее). В одном из исследований ВМБТ у здоровых собак составило $2,61 \pm 0,48$ минут. При этом было выявлено три из трех собак с количеством тромбоцитов менее 20 000/мкл, семь из семи собак породы доберман-пинчер с vWD, а также пять из шести собак с уремии. ВМБТ определяет время кровотечения с большей чувствительностью и точностью, чем предшествующие тесты (например, время кровотечения надкогтевой пластинки [СВТ]).

Тромбоцитопения может также вызывать пролонгированное время кровотечения. ВМБТ обычно бывает «нормальным» при коагуляционных нарушениях, таких как гемофилия, поскольку кровотечение вначале прекращается в предполагаемое время вследствие образования тромбоцитарных про-



Рис. 5.4. Упрощенный коагуляционный каскад.

Он представляет собой букву Y с тремя путями. Внутренний путь включает факторы XII, XI, IX и VIII, внешний — фактор VII, общий — факторы X, V, протромбин и фибриноген. Тромбоцитарный фактор-3 (PF-3 или коагулянтной активности тромбоцитов) на поверхности активированных тромбоцитов ускоряет коагуляционный процесс. Внутренний путь начинается контактированием аномальных поверхностей (например, коллагена) не прикрытых эндотелием. Внутренняя система активирует общий путь как фактор X посредством комплекса IX, VII PF-3. Конечным пунктом общего пути (и, таким образом, внутреннего или внешнего путей) является фибриновый сгусток. Тканевой тромбопластин из поврежденных клеток и фактор VII во внешнем пути также активирует общий путь.

Из-за отсутствия стабилизации тромбоцитарной пробки фибриновыми нитями в месте разреза может начаться повторное кровотечение.

Тест на ретракцию сгустка

Этот грубый, нечувствительный тест на функцию тромбоцитов не рекомендуют выполнять, но такие изменения могут наблюдаться спонтанно в образцах животного. После образования сгустка в пробирке с кровью ее держат при температуре 37 °С. Проверка образца через час должна выявить сыворотку, выдавленную из сгустка путем сокращения тромбоцитов, и, таким образом, сыворотка размещается между сгустком и стенкой пробирки. Аномальный лизис (например, лизис сгустка в течение суточной инкубации при 37 °С) предполагает повышенную фибринолитическую активность.

Диагностический подход к аномальной функции тромбоцитов

Нарушение функции тромбоцитов подозревают при получении аномальных результатов ВМБТ или другого теста на функцию тромбоцитов, несмотря на их достаточное количество. Такое нарушение связано с употреблением некоторых препаратов или заболеваниями, такими как vWD (табл. 5.3), которое достаточно распространено. Дисфункцию тромбоцитов вследствие использования пре-

Таблица 5.3

Причины аномальной функции тромбоцитов

Причина	
Препараты	Аспирин, ибупрофен, фенилбутазон, индометацин
Приобретенные	Лимфопролиферативные нарушения, диссеминированная интраваскулярная коагуляция, уремия
Наследственные	Заболевание Виллебранда и редкие нарушения у бассет-хаундов, оттерхаундов, английских паратых гончих, пинчер, пиринейских горных собак, шотландских терьеров, американских коккер спаниелей

парата клинически диагностируют при помощи данных анамнеза или тем, что вводят препарат, затем прекращают его использование, а через 4–5 дней после этого тромбоцитарная функция становится нормальной. Хотя для доказательства такого эффекта требуются более точные данные. В большой перечень препаратов, способных повлиять на тромбоцитарную функцию, включены кортикостероиды, сульфипиразон, метилксантины, фуросемид, карбенициллин и другие синтетические пенициллины, цефалоспорины, нитрофурантоин, хлороквин, левамисол, фенотиазин, средства симпатического блокирования и стимулирования, простагландин, эстроген, этанол, кофеин, гепарин, антигистамин, декстран, витамин Е и динипиридамол (Davenport and Carakostas, 1982). К редким заболеваниям относятся тромбопатия бассет-хаундов, тромбопатия шпизов, тромбоастеническая тромбопатия оттерхаундов, тромбоастения Глазмана у пиринейских горных собак и заболевание плотного гранулярного депо хранения у американских коккер спаниелей (Boudreaux, 1996).

Анализ коагуляционного фактора

Коагуляционный механизм можно разделить на три части: внутренний, внешний и общий пути. Упрощенная версия коагуляционного каскада показана как буква Y (рис. 5.4). Факторы, связь которых с клиническими проблемами маловероятна или тестирование которых является сложным, не рассматриваются.

Внутренний путь в этом диагностическом подходе включает только факторы XII, XI, IX и VIII, в то время как общий путь считается отдельным. Другие версии могут включать факторы общего



Рис. 5.5. Гемостатические тесты коагуляционного каскада. Время активированного частичного тромбопластина (APTT) и время активированного свертывания (АСТ) анализируют все факторы внутреннего и общего путей. Время модифицированного тромбина (ТТ) определяет концентрацию фибриногена. Время протромбина (РТ) проверяет факторы общего пути.



Рис. 5.6. Тестовые результаты на нарушение внутреннего пути. Аномальными должны быть результаты только времени активированного частичного тромбопластина (APTT) или времени активированного свертывания (АСТ). Место дефекта помечено звездочкой и кончиком стрелки вдоль стороны внутренней системы. Нарушение специфического фактора из XII, XI, IX и VIII факторов выявляется анализом специфического фактора и рассмотрением клинических симптомов, анамнеза и физических данных.

пути (X, V, протромбин и фибриноген) во внутренний и внешний пути. Внутренний путь изначально активируется плазмой, контактирующей с эндотелиальной поверхностью, такой как коллаген снаружи кровеносного сосуда. Активированные тромбоциты играют важную роль в образовании сгустка, поскольку они дают отрицательно заряженную фосфолипидную поверхность, на которой собираются коллагеновые факторы. Эта поверхность называется коагулянтной активностью тромбоцитов (РСА). Без нее (например, тяжелая тромбоцитопения) коагуляционный процесс замедляется (например, небольшая отсрочка АСТ). РСА действует как комплекс с факторами IX и VIII во внутреннем пути. Активированный фактор IX из этого комплекса взаимодействует с другим комплексом факторов X, V и РСА общего пути. Общий путь состоит из факторов X, V, протромбина и фибриногена. Внешний путь оценивает фактор VII и общий путь, который объединяет внутренний и внешний пути, приводя к образованию фибринового сгустка. Необязательно учитывать недостаточность тканевого тромбопластина, и пониженный кальций не может служить препятствием к образованию сгустка.

Время протромбина

РТ оценивает внешний и общий пути (рис. 5.5). Факторы в общем пути включают X, V, II, тромбин и фибриноген. В основном РТ используют как скрининг на отравление антагонистом витамина К (например, варфарин) или в других ситуациях, когда нарушен гепатический синтез факторов коагуляции, связанных с витамином К. Из факторов, связанных с витамином К (II, VII, IX, и X), фак-

тор VII имеет самый короткий полупериод существования. При ингибировании синтеза этих факторов недостаточность фактора VII развивается раньше всего. Поскольку фактор VII находится во внешнем пути, РТ пролонгируется в первую очередь и имеет наибольшее относительное повышение над нормальным средним значением. РТ используется в соединении с АРТТ или АСТ, поскольку оно делит внутренние реакции коагуляции на внутренний путь по сравнению с общим путем (рис. 5.6).

Время активированного частичного тромбопластина

АРТТ — самый чувствительный тест внутреннего пути (факторы XII, XI, IX и VIII) и общего пути. Он для всех коагуляционных факторов исключает фактор VII (рис. 5.5). Таким образом, этот тест является наиболее эффективным скринингом на сниженную активность одного или более коагуляционных факторов.

Время активированного свертывания

АСТ — замещающий тест для АРТТ. Главное его преимущество заключается в том, что он недорог и прост в выполнении. Нужны только специальные пробирки Vacutainer и блок подогрева или водяная баня для того, чтобы содержимое пробирки находилось при постоянной температуре. АСТ обладает меньшей чувствительностью в сравнении с АРТТ. Для его выполнения кровь помещают в специальную вакуумную пробирку с контактным активатором для внутреннего пути, и затем наблюдают за формированием сгустка. При уменьшении фактора до 5% от нормы АСТ бывает пролонгированным, тогда как пролонгирование АРТТ происходит при недостаточности фактора менее 30% от нормы (Duncan and Prasse, 1986). Обращаем внимание, на то, что носителя гемофилии с 40% или 60% фактора VIII или IX не удалось бы выявить посредством обычного АСТ или АРТТ. АСТ может быть слегка пролонгированным при тромбоцитопении (например, 10 секунд). На АРТТ тромбоцитопения не влияет.

Время тромбина

Время тромбина (ТТ) является тестом на концентрацию нормального фибриногена (рис. 5.5). ТТ можно выполнять двумя способами. В отличие от ТТ, модифицированное ТТ обычно бывает более доступным тестом, который используется только для определения концентрации фибриногена. ТТ можно использовать для проверки антикоагулянтной активности гепарина и FDP. При модифицированном ТТ к реагенту добавляют избыток тромбина, что делает его нечувствительным к этим антикоагулянтам. Не надо использовать модифи-

цированный ТТ для регуляции дозировки антикоагулянта.

Фактор Виллебранда

Иммунологические анализы на vWF используются для диагностики vWD. Заболеваемость vWD у собак некоторых пород (например, доберман-пинчеры, эрдельтерьеры) составляет 50% и более, так что любая склонность к кровотечению и необходимость хирургического вмешательства являются достаточными показаниями для пробы на vWF. Обязательно надо измерять vWF перед назначением каких-либо гемотрансфузий, поскольку они усиливают этот фактор.

Анализ на специфический фактор

Пробы на специфический фактор выполняются при локализации гемостатического нарушения к вероятному фактору или группе факторов (например, факторы раннего внутреннего пути).

Диагностический подход к коагулопатии

Вначале надо проверить, является ли аномальным результат теста на коагуляцию. Результаты РТ или АРТТ, которые меньше справочных пределов, обычно не учитывают; они не коррелируют с клинической гиперкоагуляцией. Аномальные тестовые результаты обычно бывают пролонгированными. При отсутствии справочных норм результаты можно сравнить с результатами образца от здорового животного, протестированного параллельно. Трехсекундное увеличение РТ или пятисекундное увеличение АРТТ по сравнению с нормальным образцом являются значимыми. Меньшие увеличения, возможно, также являются аномальными, но это заключение должно быть подтверждено другой информацией или повторным тестированием.

Дефект ранней стадии внутреннего пути (XII, XI, IX или VIII) можно было бы выявить сочетанием нормального РТ и пролонгированного АРТТ (рис. 5.6). Дефект фактора VII выявляется сочетанием нормального АРТТ и пролонгированного РТ (рис. 5.7).

При дефекте общего пути (X, V, протромбина или фибриногена) или множественных дефектах, вовлекающих внутренний, общий и внешний пути, пролонгированными были бы РТ и АРТТ. Все тесты, за исключением ТТ, имели бы повышенные результаты при токсичности антагониста витамина К, поскольку недостаточность факторов витамина К (II, VII, IX и X) была бы причиной дефектов внутреннего, внешнего и общего путей, тогда как концентрация фибриногена должна быть достаточной (рис. 5.8). Поскольку печень синтезирует большинство факторов, тяжелая печеночная недостаточность становится причиной сложных на-

Рис. 5.7. Реу-
Аномальным
использовано за-
внешней систе-
го тромбопла-
ния; ТТ — вре-

Предполагаемые результаты гемостатических тестов при некоторых заболеваниях

Таблица 5.4

Заболевание	Гемостатический профиль				
	BMVT	Число тромбоцитов	APTT	PT	FDP
Тромбоцитопения (например, эрлихиоз)	I	D	N	N	N
Дисфункция тромбоцитов (например, лечение аспирином)	I	N	N	N	N
Дефект внутреннего пути (например, гемофилия А или В)	N*	N	I	N	N
Недостаточность фактора VII	N	N	N	I	N
Дефекты многих факторов (например, антагонизм витамина К)	N*	N	I	I	N
Дефект общего пути (например, дефект фактора X)	N*	N	I	I	N
Диссеминированная интраваскулярная коагуляция (DIC)	I	D	I	I	I
Заболевание Виллебранда	I	N**	N***	N	N

* Обычно останавливается в нормальный временной период, но может начать кровоточить снова.

** При сопутствующем гипотиреозе может происходить слабая тромбоцитопения.

*** Обычно в норме, но может быть увеличенным.

BMVT — время кровотечения внутриротовой слизистой; APTT — время активированного частичного тромбопластина; PT — время протромбина; FDP — продукты расщепления фибрина; I — увеличено; D — уменьшено; N — в норме. В тексте подробное обсуждение этих и других заболеваний, которые могут давать схожие картины. При DIC может наблюдаться значительное колебание результатов (табл. 5.5).

рушений в коагуляционном каскаде. Дефект общего пути продлевает как PT, так и APTT, поскольку нормальные внутренний и внешний пути должны пройти через общий путь для образования сгустка (табл. 5.4).

Клинические симптомы, порода животного, пол и анамнез дают важные показатели к диагностике до проведения анализа специфических факторов. К примеру, если только несколько самцов в помете щенков поражены тяжелыми клиническими симптомами кровотечения, включая гематомы, и у них нормальное PT с пролонгированным APTT, то проблема или в факторе VIII, или в факторе IX. Сочетание пролонгированного APTT и нормального PT локализует дефект внутреннего пути. Наследственная проблема, связанная с полом, в анамнезе подразумевает факторы VIII и IX. Сте-

пень тяжести кровотечения исключает факторы XII и XI внутреннего пути, поскольку оно отсутствует при недостаточности фактора XII или бывает слабым при недостаточности фактора XI. Дефекты факторов IX и VIII (гемофилия В и А) имеют схожие клинические проблемы кровотечения и генетические роли. Соотношение «стоимость:эффективность» более специфического тестирования по сравнению с экономическим эффектом диагноза определяет уместность дополнительных тестов для более точного диагноза.



Рис. 5.7. Результаты теста при недостаточности фактора VII.

Аномальным было бы только время протромбина (PT), как изображено звездой и кончиком стрелы в месте фактора VII внешней системы. APTT — время активированного частичного тромбопластина; АСТ — время активированного свертывания; TT — время тромбина.

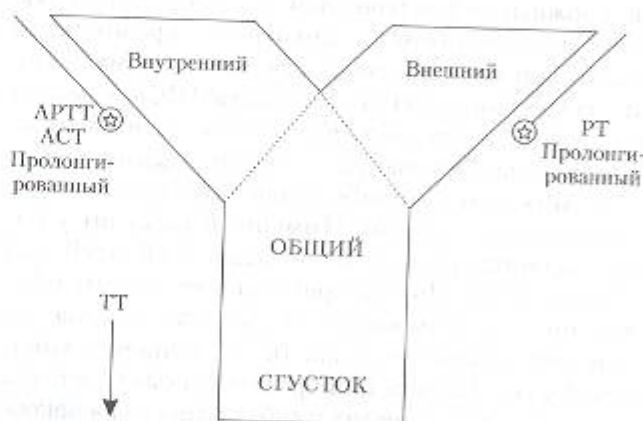


Рис. 5.8. Тестовые результаты при токсичности антагониста витамина К.

Ингибирование факторов, связанных с витамином К (II, VII, IX и X) при отравлении варфарином, создает дефекты во всех трех путях. Время тромбина (TT) должно быть в норме, поскольку фибриноген не поражен. Недостаточность фактора X имела бы такую же картину лабораторного теста, поскольку на нормальные внутренний и внешний пути. При печеночной недостаточности может наблюдаться подобная картина, если нет недостаточности фибриногена. APTT — время активированного частичного тромбопластина; АСТ — время активированного свертывания; PT — время протромбина.

Пробы на FDP обычно используют для подтверждения повышенного разрушения фибриновых сгустков в организме. Это бывает связано с интраваскулярным свертыванием в теле и предполагает DIC, которая является распространенным приобретенным нарушением, вторичным ко многим воспалительным, неопластическим или некротическим заболеваниям. Часто применяемый простой латексный тест на агглютинацию* использует античеловеческие FDP, но перекрестная реактивность бывает также для FDP кошек и собак. Предпочтительна регистрация результатов как положительных, так и отрицательных при определенном разведении FDP. Будучи основана на рекомендованных сывороточных разведениях, концентрация FDP составляет как минимум 40 мкг/мл при разведении 1:20. Необходимо переоценить силу реакций с современными реагентами в случаях DIC. Концентрация FDP более 40 мкг/мл указывает на усиленный фибринолиз и в целом является поддерживающим показателем для DIC. Концентрации при больших разведениях придают большую уверенность в диагностике. Концентрации свыше 10 мкг/мл подозрительны, поскольку в этом тесте FDP составляют обычно менее 10 мкг/мл. Диагностические и патологические характеристики DIC обсуждаются далее.

Анализ кровеносных сосудов

Методы оценки кровеносных сосудов достаточно сложны, за исключением гистологии. Кожную биопсию редко берут у животных с кровотечением, но при наличии сыпи, петехий и нормального числа тромбоцитов или отека плюс DIC она может подтвердить васкулит. Комплексы антиген-антитело иногда осаждаются в сосудах, вызывая реакцию Артюса и нетромбоцитопеническую пурпуру с петехиями и отеком. Иммунный васкулит у собак является редким заболеванием (Randell and Hurvitz, 1983). Другие примеры сосудистого заболевания у мелких животных включают редкие заболевания соединительной ткани, например, синдром Элерса-Данлоса или epitheliogenesis imperfecta кошек. В редких случаях у собак с гипердренокортикозом замечают кожные кровоизлияния. Кровотечение происходит вторично к катаболизму воспалительного коллагена вокруг сосудов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

При использовании профиля тестов следует интерпретировать каждый тест отдельно и составлять перечень отдельных заключений по нормаль-

* Thrombo-Wellcotest, Wellcome Reagents Limited, Beckenham, England.

ным и аномальным показателям. Затем проводят диагностику заболевания, основываясь на лабораторных показателях и клинических данных. В табл. 5.4 представлены типичные паттерны различных заболеваний. Можно обращаться к ней при обсуждении заболеваний в следующем разделе.

НЕКОТОРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Диссеминированная интраваскулярная коагуляция

DIC случается вторично при многих заболеваниях. Иницирующие факторы — кровяной стаз, некротическая ткань и аномальные сосудистые выстилки. Внешнюю систему начинает тканевой тромбопластин из поврежденных клеток; внутренняя система активируется аномальными поверхностями, такими как обнаженный коллаген под поврежденными эндотелиальными клетками. Воспалительные заболевания создают области некроза и обнаженного коллагена, которые стимулируют свертывание; многие инфекции, такие как инфекционный гепатит собак (Wigton et al., 1976), содержат периоды DIC-типа. Неоплазмы (например, гемангиосаркома) часто имеют некротические, воспаленные области, и химиотерапия неоплазм может создавать дополнительный некроз и увеличивать вероятность DIC. Гемолитические анемии продуцируют избыточные продукты распада RBC. Такие вещества, как амниотическая жидкость, сильно возбуждают свертывание. Они объясняют высокую заболеваемость DIC при гемолитической анемии и акушерских патологиях. Васкулит может вызвать DIC, поскольку сосуды имеют поврежденные эндотелиальные клетки, которые обеспечивают полный барьер между плазмой и субэндотелиальным коллагеном и создают факторы, ингибирующие агрегацию тромбоцитов. DIC может быть локализованной или хронической, но не всегда диссеминированной и молниеносной.

При чрезмерном свертывании предполагается расход тромбоцитов и коагуляционных факторов. Разрушение этих сгустков увеличивает FDP, которые действуют как антикоагулянты, препятствуют тромбоцитарной функции и свертыванию, а также служат в качестве ключевого диагностического признака. Какой-либо из результатов гемостатических тестов или все они могут быть аномальными, но поскольку повышенное продуцирование коагуляционных факторов и тромбоцитов может поразному компенсировать расход, то нельзя предсказать результаты (табл. 5.5). DIC диагностируется более уверенно при одновременном наличии тромбоцитопении и недостаточности коагуляционного фактора. Уменьшенный антитромбин III (АТ III; обсуждается далее в этой главе) является, вероятно, одним из самых чувствительных

Частота лабораторных аномалий при диссеминированной интраваскулярной коагуляции

Патология	Частота аномальных результатов	
	Feldman et al., 1981	Kociba, 1978
Увеличенные FDP	61%	94%
Пролонгированное АРТТ	87%	95%
Пролонгированное РТ	80%	72%
Уменьшенное число тромбоцитов	80%	48%

показателей DIC (Feldman et al., 1981); тем не менее печеночная недостаточность и состояния с потерей белка могут также уменьшать АТ III, но его тестирование не везде доступно.

Болезнь Виллебранда

vWD — самое частое наследственное гемостатическое нарушение у собак. Оно обычно характеризуется слабым или субклиническим кровотечением. vWF является макромолекулой, которая циркулирует как мультимер и требуется для прикрепления тромбоцитов к субэндотелию в местах

сосудистого повреждения и к другим тромбоцитам (рис. 5.9). Другая функция vWF — связывание с фактором VIII для стабилизации молекулы и предотвращения быстрого очищения из кровообращения. Поскольку vWF является частью комплекса фактора VIII, он был назван фактором VIII — связанным антигеном. Но из-за этого возникала путаница с фактором VIII (VIII фактор коагулянтной активности; fVIIIc), который функционирует в активации фактора X с Xa в коагуляционной системе. vWD может быть связано с недостаточностью фактора VIII, но только в редких случаях у тяжело больных собак уровень этого фактора бывает достаточно низким, чтобы вызвать пролонгированное АРТТ. Другое отличие от гемофилии А — патологическая тромбоцитарная функция, связанная с недостаточностью vWF. Такое нарушение функции тромбоцитов часто можно выявить посредством ВМБТ. Большинство существующих в настоящее время проб на vWF — это иммунологические тесты на молекулу. Несколько подтипов vWD были выявлены с точной характеристикой размера и концентрации мультимеров молекулы (Thomas, 1996).

Мультимеры vWF, связанные с fVIIIc в крови

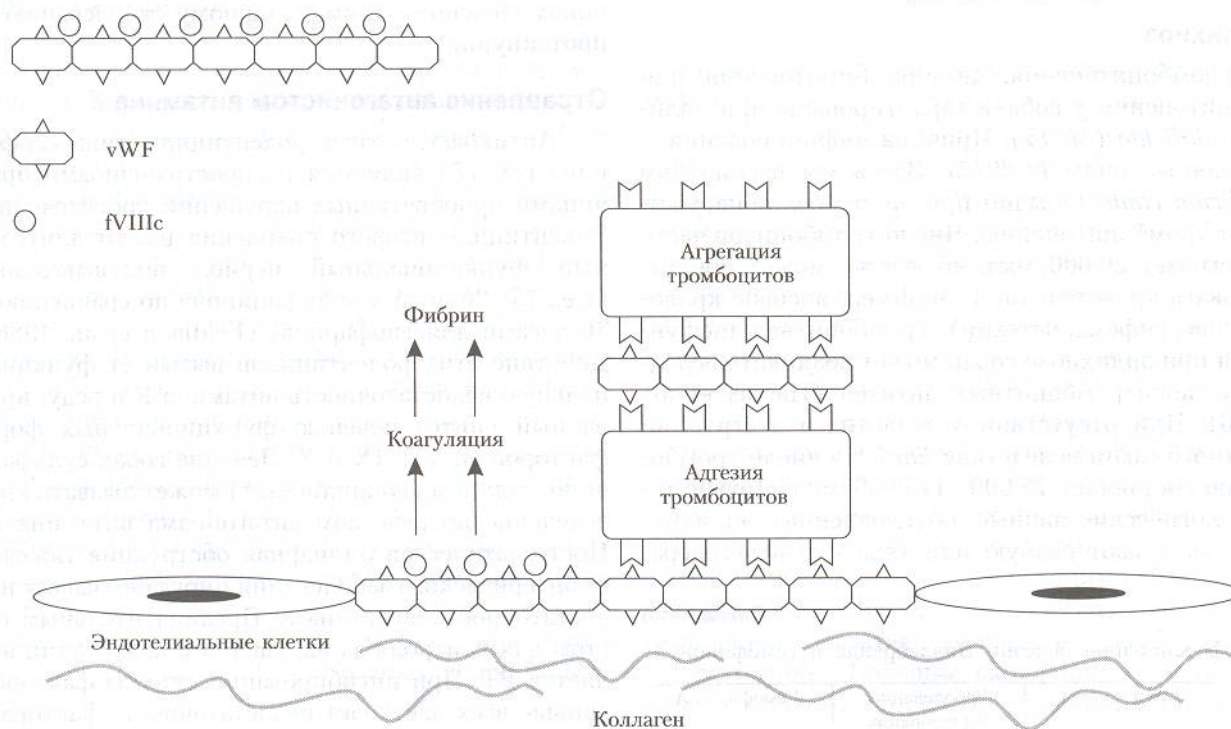


Рис. 5.9. Изображение фактора VIII молекулярного комплекса.

Фактор Виллебранда (vWF) является длинным мультимером многих единиц vWF. Фактор коагулянтной активности VIII (fVIIIc) является молекулой меньшего размера, связанной с vWF в комплексе, который защищает fVIIIc. vWF связывается с коллагеном в местах повреждения сосудов с целью облегчения адгезии тромбоцитов к этим местам. Он также содействует рецепторной агрегации специфических тромбоцитов. Действием fVIIIc во внутренней системе является активация общего пути в факторе X, что в конечном итоге приводит к образованию фибрина с целью стабилизации тромбоцитарной пробки. (По Cotran RS, Kuma V., Robbins SL: Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994, p.621.)

Клинические симптомы vWD часто слабые и изменчивые. В одном из исследований отопластик у доберман-пинчеров многие хозяева больных собак и хирурги не подозревали о наличии у них тенденции к кровотечению. Тем не менее, она была определена увеличенным количеством тампонов, необходимых для гемостаза во время хирургического вмешательства. Число тампонов составляло отрицательную корреляцию с концентрацией vWF (Johnson et al., 1985). За исключением BMBT и пробы на vWF, большинству распространенных гемостатических тестов (APTT, АСТ) не удается распознать vWD, несмотря на очень низкие уровни vWF. Чем чаще vWF находится ниже 30% от нормы, тем больше предрасположенность животного к кровотечению. Тип III vWD в основном не имеет vWF в гомозиготах и отличается наиболее тяжелыми клиническими симптомами. vWD дифференцируют от гемофилии А посредством концентрации vWF (табл. 5.6). При гемофилии А vWF находится в норме или бывает повышенным. APTT последовательно повышается при гемофилии А, тогда как при vWD оно часто бывает в норме вопреки дефициту vWF. Помните, что трансфузия временно повышает уровни vWF, что может стать причиной путаницы в тестовых результатах.

Эрлихиоз

Тромбоцитопения, анемия, бицитопения или панцитопения у собаки гарантированы при наличии *Ehrlichia* (гл. 15). Причина инфицирования — различные виды *Ehrlichia*. Здесь мы рассмотрим *Ehrlichia canis*. Обычно при эрлихиозе обнаруживают тромбоцитопению. Число тромбоцитов часто превышает 20 000/мкл, но все же может присутствовать кровотечение (например, носовое кровотечение, гифема, петехии). Тромбоцитная дисфункция при эрлихиозе собак может возникнуть вследствие антитромбоцитных антител (Harrus et al., 1996). При отсутствии у животного деструкции костного мозга вследствие *Ehrlichia* число тромбоцитов составляет 75 000—175 000/мкл. Другие гематологические данные, обусловленные эрлихиозом, включают слабую или тяжелую регенера-

тивную анемию (приблизительно 90% случаев) и лейкопению/нейтропению (примерно 50% случаев). Нейтропения может быть достаточно тяжелой, чтобы позволить преобладать сепсису. У некоторых собак костный мозг имеет нормальную или повышенную клеточную насыщенность, несмотря на панцитопению. Анемия при острых случаях встречается редко. Тяжелая анемия и тяжелая лейкопения обычно являются *единственными* данными при хроническом заболевании костного мозга.

Острая фаза заболевания имеет сходство с другими инфекциями, наличием лихорадки, анорексии, потери веса и лимфаденопатии. Хроническая форма более изменчива, хотя часто присутствуют гиперпротеинемия и гипергаммаглобулинемия. Последняя редко бывает достаточно тяжелой, чтобы вызвать повышенную вязкость сыворотки (гл. 12, 15). Предполагается поликлональная гаммопатия, но периодические сывороточные протеиновые электрофоретогаммы с олигоклональными пиками могут имитировать моноклональные пики лимфоидной неоплазмы. Многочисленные плазматические клетки в костном мозге также могут привести к ошибочной диагностике миеломы плазматических клеток. Избыточная иммунная реакция приводит к иммунокомплексному гломерулярному заболеванию и протеинурии.

Отравление антагонистом витамина К

Антикоагулянтные родентициды типа варфарина (гл. 17) являются распространенными причинами приобретенных нарушений кровотечения. Родентициды второго поколения имеют длительный функциональный период полувыведения (т.е., 15—20 дней для дифацинона по сравнению с 40 часами для варфарина) (Feldman et al., 1986). Действие этих родентицидов вызывает функциональную недостаточность витамина К и редуцированный синтез печенью функциональных форм факторов II, VII, IX и X. Лечение собак сульфаквиноксалином (кокцидиостат) может вызвать кровотечение посредством антагонизма витамина К. Постгепатическая билиарная обструкция тяжело-го энтерического заболевания иногда вызывает недостаточность витамина К. Предпочтительным тестом для контроля за нарушением коагуляции является РТ. При ингибировании синтеза факторов раньше всех наступает недостаточность фактора с самым коротким периодом полувывода. Период полувывода фактора VII составляет 2—4 часа по сравнению с 14—16 часами для факторов IX и X и 41 часом для протромбина (II). Поскольку фактор VII находится во внешней системе, РТ выявляет самое раннее и наибольшее относительное повышение. Некоторые клиники используют тромбо-

Таблица 5.6

Дифференциация болезни Виллебранда и гемофилии А

Тест	Заболевание Виллебранда	Гемофилия А
APTT	Обычно в норме	Увеличено
Время кровотечения	Пролонгировано	Нормальное
Фактор Виллебранда	Уменьшен	В норме или повышенный

APTT — время активированного частичного тромбопластина.

отсутствием или антагонизмом витамина К). Этот тест чувствителен для предшественников коагуляционных белков из печени, которые накапливаются и выливаются в систему кровообращения при антагонизме витамина К (Mount, 1986). После эффективной терапии витамином К₁ печень может достичь максимального синтеза протромбина в пределах 9–11 часов, а РТ должно приблизиться к норме в течение суток. Врожденное нарушение синтеза коагуляционных факторов, связанных с витамином К, встречается у кошек породы девон рекс.

Антитромбин III и тромбоз

Гепарин ингибирует тромбин и другие прокоагулянтные факторы косвенным образом посредством активации АТ III. Поскольку АТ III при ДВС обычно уменьшается, терапия гепарином может быть неэффективной. У людей с концентрациями АТ III менее 40% от нормы реакция на гепарин плохая (Green, 1984). У людей вероятность тромбоза велика при АТ III менее 50% от нормы. Его уменьшение также происходит при печеночной недостаточности из-за пониженного синтеза, а также при гломерулярном заболевании вследствие увеличенной потери с протеинурией (Green, 1984). Энтеропатии с потерей белка также могут уменьшать АТ III. Его пробы не всегда бывают доступны. Автоматизированные пробы с хромогенными питательными средами (например, автоматизированный клинический анализатор «АСА» фирмы DuPont) используются некоторыми ветеринарными лабораториями и позволяют обычное тестирование. Тесты функции АТ III требуют больших затрат времени и средств (например, для сохранения свежих реагентов), так что они доступны только в региональных справочных лабораториях. Интерпретация результатов различных тестовых методов у домашних животных еще не достаточно хорошо охарактеризована.

Другие антикоагулянтные факторы, вырабатываемые в теле, включают протеин С и протеин S. Знание активности и количества этих антикоагулянтов и АТ III при различных заболеваниях или у определенных пациентов необходимо для полного прогнозирования исхода тромботического осложнения. Эти тесты доступны только на основе научных исследований для разных видов животных.

МЕТОДИКИ ПРОСТЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

Определение тромбоцитов в мазке крови

После обычного приготовления и окрашивания кровяного мазка надо определить среднее количество тромбоцитов в 5–10 микроскопических по-

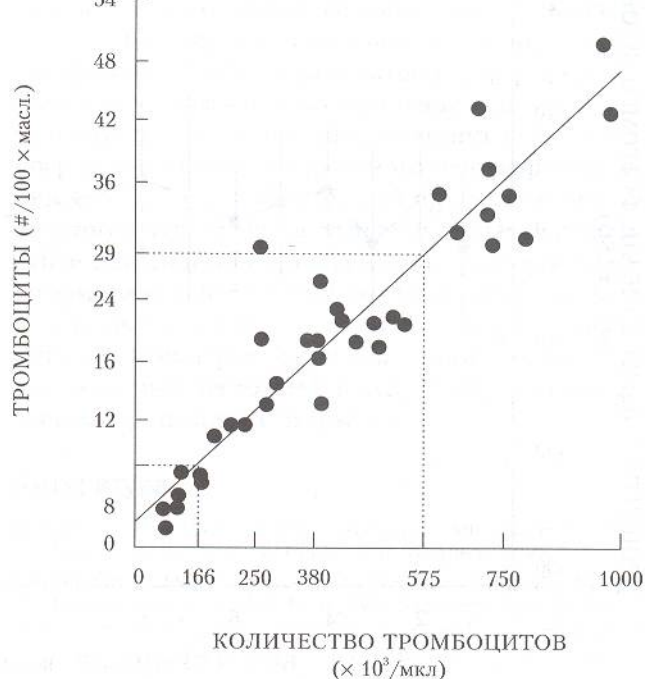


Рис. 5.10. Определение количества тромбоцитов у собак.

Количество тромбоцитов в среднем $\times 100$ масляных иммерсионных полей может быть использовано для расчета числа тромбоцитов. 8–29 тромбоцитов/100 масляных иммерсионных полей составляет нормальное число у собак. Регрессирующая линия указывает на взаимосвязь двух факторов.

лях с использованием $\times 100$ масляного объектива ($\times 1000$ увеличение) для расчета числа тромбоцитов. Этого должно быть достаточно для классификации количества как очень низкое, низкое, нормальное или высокое (рис. 5.10). Собаки в норме имеют 8–29 тромбоцитов/поле, а кошки — 10–29 / поле. Считать тромбоциты следует только в тонкой области, где правильно оценивается морфология лейкоцитов. У большинства мазков именно здесь RBCs редко соприкасаются одна с другой и центральная бледность в RBCs собак бывает значительной. У анемичных животных с кровотечением наблюдается меньшее количество RBCs на поле в правильной области. Альтернативой является принятие количества 1 тромбоцит/ 100 \times масляных иммерсионных полей примерно равным 15 000 тромбоцитам/мкл. Необходимо убедиться в однородном распределении тромбоцитов. При их скоплении показатели количества тромбоцитов — недостоверны. Большие скопления тромбоцитов обычно притягиваются к дистальному концу мазка и являются достаточно крупными, чтобы быть видимыми при сканирующем увеличении ($\times 10$).

Число тромбоцитов

Подсчет тромбоцитов рассматривается в гл. 2. Необходимо учитывать дополнительные важные моменты. Гемоцитометр должен быть чистым и

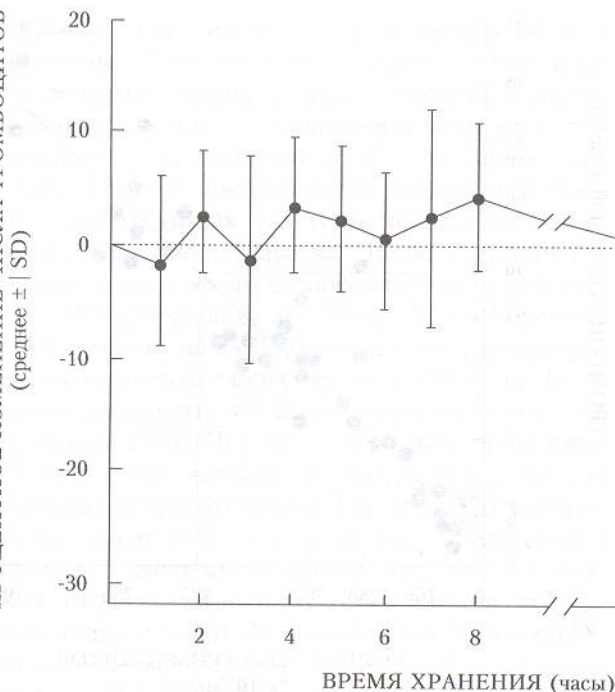


Рис. 5.11. Стабильность тромбоцитного числа.

Среднее изменение процента тромбоцитного числа со временем сравнивают с первоначальным числом тромбоцитов для 21 образца крови собак с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), сохраняемых при комнатной температуре в течение восьми часов и в холодильнике в течение двух дней. Стандартное отклонение (SD) указывается вертикальными полосами.

без царапин. Поскольку размер тромбоцитов сравним с частицами пыли, то трещины и царапины на стекле могут вызывать неправильную идентификацию пыли с тромбоцитами. Необходимо иметь один очень хороший гемоцитометр специально для подсчета тромбоцитов. Фазово-контрастный микроскоп помогает в дифференциации тромбоцитов от других частиц. Понижение конденсора на обычном микроскопе также способствует визуализировать относительно прозрачные тромбоциты. Тромбоцитный краситель* улучшает идентификацию тромбоцитов в гемоцитометре, но обычно бывает излишним.

Особенно важны правильный сбор и обращение с образцами. Венепункции, достаточной для общего анализа крови, обычно не хватает для точного подсчета тромбоцитов. При подозрении на тромбоцитопению рекомендуют технику «двух шприцов» или «двух пробирок» Vacutainer. Первая кровь из иглы загрязняет контейнер тканевым тромбопластином и стимулирует агрегацию тромбоцитов. Уберите первый шприц или пробирку, содержащие тканевые жидкости, и соберите образец во вторую пробирку или шприц. Свободное стекание крови из иглы также вымывает тканевые тромбопластины. ЭДТА является отличным антикоагулянтом для подсчета тромбоцитов, хотя бывают и исключения, когда она (или другие антико-

агулянты), по-видимому, способствуют скоплению тромбоцитов (или белых клеток крови), что становится причиной псевдотромбоцитопении.

Отложенный анализ позволяет агрегацию тромбоцитов и может привести к снижению числа тромбоцитов. Различные справочники рекомендуют 0,5–6 часов как максимально допустимые временные границы для проведения анализа. Но исследование проб 21 собаки гематологическим анализатором «Bayer H-1» показал, что клинически точные числа тромбоцитов можно получить при анализе крови с ЭДТА с выдержкой до двух дней (рис. 5.11). Это говорит о том, что даже при пересылке по почте крови с ЭДТА в течение одного-двух дней можно получить клинически приемлемые результаты подсчета тромбоцитов при отсутствии или минимальной их агрегации.

Время кровотечения

Тест ВМВТ у собак выполняют на верхней губе. Увеличенного венозного давления достигают при тампонировании морды, что также поддерживает верхнюю губу вывернутой для легкого доступа. Для выполнения стандартного пореза используют специальное приспособление*. Соблюдаются меры предосторожности, чтобы не трогать или не воздействовать на рану. Используют фильтро-

* Platelet Stain, Unopette reorder number 5896, Becton Dickinson, Rutherford, New Jersey.

* Simplate-11, Organon Teknika Corp., Organon/General Diagnostics, Durham, North Carolina; Surgicutt, International Technidyne, Edison, New Jersey.

ванную бумагу для абсорбции избытка крови в 15-секундные интервалы, не притрагиваясь к разрезу. Анестезия обычно не требуется за исключением возбудимых собак, которые трясут головой. Необходимо держать под рукой средства для местного гемостатического контроля, такие как эпинефрин на вате или Gelfoam, используемые для животных с редкими тяжелыми дефектами непрекращающегося кровотечения. Например, одной из подопытных собак с нарушением функции тромбоцитов потребовалось длительное давление на разрез тампоном, смоченным тромбиновым реагентом, чтобы остановить кровотечение.

СВТ выполняется просто — очень коротко обрезают когти, чтобы получить кровотечение и наблюдать за его остановкой. Оно должно прекратиться в пределах 5 минут. Преимущество этого теста в том, что он может стать обычной частью предоперационной подготовки пациента. Клинический опыт свидетельствует о непоследовательности СВТ (например, у одной из собак число тромбоцитов составляло 22 000/мкл при нормальном СВТ).

Время активированной коагуляции

Специальные пробирки Vacutainer* содержат очищенную силиконовую основу, чтобы обеспечить избыточную поверхность для «активирования» внутренней системы. У собак сгусток должен формироваться менее чем за 100 секунд при выдержке образца при 37 °C. Справочные нормы АСТ составляют 60–100 секунд для собак и менее 60 секунд — для кошек (Duncan and Prasse, 1986). Это цельнокровная методика помогает избежать использование антикоагулянтов или получение плазмы.

Методика начинается со сбора крови в две пробирки. При этом первую пробирку с содержанием тканевого тромбопластина из венепункции следует уничтожить или использовать с другой целью. Блок подогрева или водяная баня используется для предварительного подогрева пробирок до 37 °C и поддержания этой температуры до образования сгустка. Кровь инкубируют при 37 °C в течение 60 секунд после попадания в пробирку. Затем пробирку переворачивают с 5-секундными промежутками до определения конечного момента формирования первого видимого сгустка. Время от поступления крови в пробирку до образования первого сгустка — АСТ.

Представление плазмы на анализ

Отправление плазмы в исследовательские лаборатории требует особых мер осторожности. Свяжитесь с лабораторией для получения информации о требованиях, которые нужно соблюдать при

обращении с образцом. Используйте 3,8-процентный цитрат как антикоагулянт в пропорции 1:9 (например, 0,5 мл цитрата натрия + 4,5 мл крови). Поместите образец в холодильник или на лед и отделите плазму в пределах 30 минут после сбора посредством высокоскоростного центрифугирования (т. е. 2 500–3 500 об/мин), продолжающегося 15 минут. Для сбора и хранения плазмы используйте пластиковые пипетки и контейнеры. Быстро замораживайте плазму, расфасованную по 1 мл. В идеальном варианте образцы следует отправлять в контейнерах Styrofoam с сухим льдом, хотя для обычных тестов РТ и АРТТ образцы можно отсылать с паковым льдом.

Литература

- Boudreaux MK: Platelets and coagulation: An update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26:1065–1087.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994, p. 621.
- Davenport DJ, Carakostas MC: Platelet disorders in the dog and cat. Part I: Physiology and pathogenesis. *Comp Cont Ed* 1982; 4:762–797.
- Duncan JR, Prasse KW: Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology. 2nd ed. Ames, LA, Iowa State University Press, 1986.
- Feldman BF, Carroll EJ, Jain NC: Coagulation and its disorders. In Jain NC (ed): Schalm's Veterinary Hematology. 4th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1986, pp. 388–445.
- Feldman BF, Madewell BR, O'Neill MA: Disseminated intravascular coagulation: Antithrombin, plasminogen, and coagulation abnormalities in 41 dogs. *JAVMA* 1981; 179:151–154.
- Green RA: Clinical implications of antithrombin III deficiency in animal diseases. *Comp Cont Ed* 1984; 6:537–545.
- Harms S, Waner T, Eldor A, et al: Platelet dysfunction associated with experimental acute canine ehrlichiosis. *Vet Rec* 1996; 139:290–293.
- Jain NC: Essentials of Veterinary Hematology. Philadelphia, Lea and Febiger, 1993.
- Jergens AE, Turrentine MA, Kraus K, Johnson GS: A buccal mucosa bleeding time for dogs. *Vet Clin Pathol* 1987; 16:10.
- Johnson GS, Schlink GT, Fallon RK, Moore CP: Hemorrhage from the cosmetic otoplasty of Doberman pinschers with von Willebrand's disease. *Am J Vet Res* 1985; 46:1335–1340.
- Kristensen AT, Weiss DJ, Kausner JS: Platelet dysfunction associated with immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *J Vet Intern Med* 1994; 8:323–327.
- Kociba GJ: Disseminated intravascular coagulation. Proceedings, 29th Annual Meeting, American College of Veterinary Pathologists, San Antonio, TX, 1978.
- Mount ME: Proteins induced by vitamin K absence or antagonism. In Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy IX. Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp. 513–515.
- Northern J, Tvedten HW: Diagnosis of microthrombocytosis and immune-mediated thrombocytopenia in dogs with thrombocytopenia: 68 cases (1987–1989). *JAVMA* 1992; 200:368–372.
- Randell MG, Hurvitz At: Immune-mediated vasculitis in five dogs. *JAVMA* 1983; 183:207–211.
- Thomas JS: von Willebrand's disease in the dog and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26:1089–1110.
- Tvedten HW, Grabski S, Frame L: Estimating platelets and leukocytes on canine blood smears. *Vet Clin Pathol* 1988; 17:4–6.
- Wigton DH, Kociba GJ, Hoover EA: Infectious canine hepatitis: Animal model for viral-induced disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1976; 47:287.

* Время активированной коагуляции, Becton-Dickinson, Rutherford, New Jersey.

Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях

При оценке биохимической аномалии или анализа мочи в первую очередь следует задаться вопросом: «Является ли эта величина точной или артефактной?». Артефакты возможны в любой момент измерения любого параметра, они могут быть очевидными или о них не подозревают. Существуют некоторые «тревожные признаки», которыестораживают клинициста при подозрении на артефакт. Во-первых, значение может быть несогласованным для данного пациента (например, концентрация сывроточного калия > 15 ммоль/л у здоровой собаки). Во-вторых, возможны другие очевидные артефакты. Обнаружение одного артефакта должно заставить немедленно усомниться в достоверности других значений. В-третьих, можно обнаружить значительное и не предполагаемое от-

клонение при их повторном тесте. При выявлении липемии и гемолиза значения не обязательно являются артефактными, но это требует тщательной оценки параметров, чтобы убедиться в правильности результатов. Артефакты могут существовать даже при отсутствии «тревожных признаков», хотя можно надеяться, что в этом случае они встречаются значительно реже. Тем не менее клиницист должен отдавать себе отчет в том, что любое значение может оказаться артефактом. И это особенно надо иметь ввиду, когда вероятность диагноза мала или когда реакция пациента на лечение хуже, чем предполагалось.

Распространение новейших технологий для химического анализа и их широкое разнообразие имеют огромное значение для клинициста. С об-

- A: SERAL GEN 21.
CLIN. REFLO. READY
- B: VP. Cx5
- C: E700. DT60. SIG/717
- D: SMA. EMDS/717. EPX
- E: MULTI
- F: Au5000
- G: PMX
- H: H705
- I: ACA
- J: DACOS
- K: IDEAL
- L: CHEM
- M: SMA
- N: DEMAND
- O: MITRA
- P: REPLY
- Q: DAX

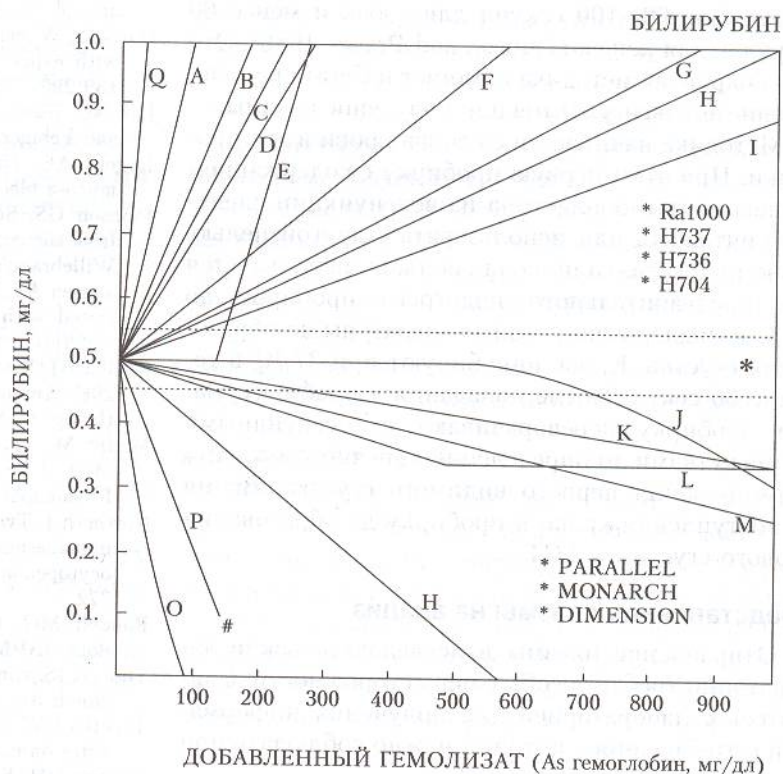


Рис. 1.1. Эффект добавления гемоглобина к считыванию билирубина различными автоматизированными системами биохимических анализаторов. (По Glick MR, Ryder KW, Glick SJ: Interferographs. 2nd ed. Indianapolis, Science Enterprises, 1991.)

- A: SERAL
- B: DIMEN
- C: CENT
- D: PMX
- E: IDEAL. ACA.
RA 1000. MULTI
- F: PARALLEL
- G: AU 5000
- H: DACOS. H737
GEN 21. EMDS/717
- I: H705. H736
- J: VP. Cx5
- K: MIRA. H717

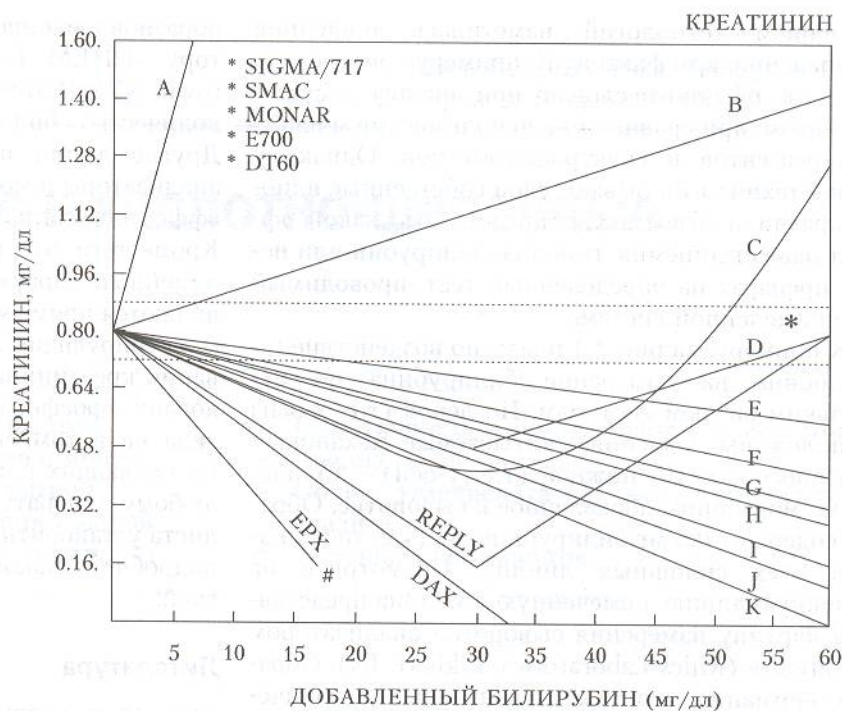


Рис. 1.2. Эффект добавления билирубина к считыванию креатинина различными автоматизированными системами биохимических анализаторов. (По Glick MR, Ryder KW, Glick SJ.: Interferographs. 2nd ed. Indianapolis, Science Enterprises, 1991.)

- A: GEN 21
- B: AU5000. CENT. Cx5
- C: MIRA. H737. H717. DAX
- D: DT60. E700. H736.
H705. H704
- E: RA1000. CHEM 1. SMA
IDEAL. SMAC
- F: MONARCH
- G: EMDS/717
- H: ACA
- I: DEMAND. VP
- J: MULTI
- K: EPX. SIGMA/717
- L: REPLY

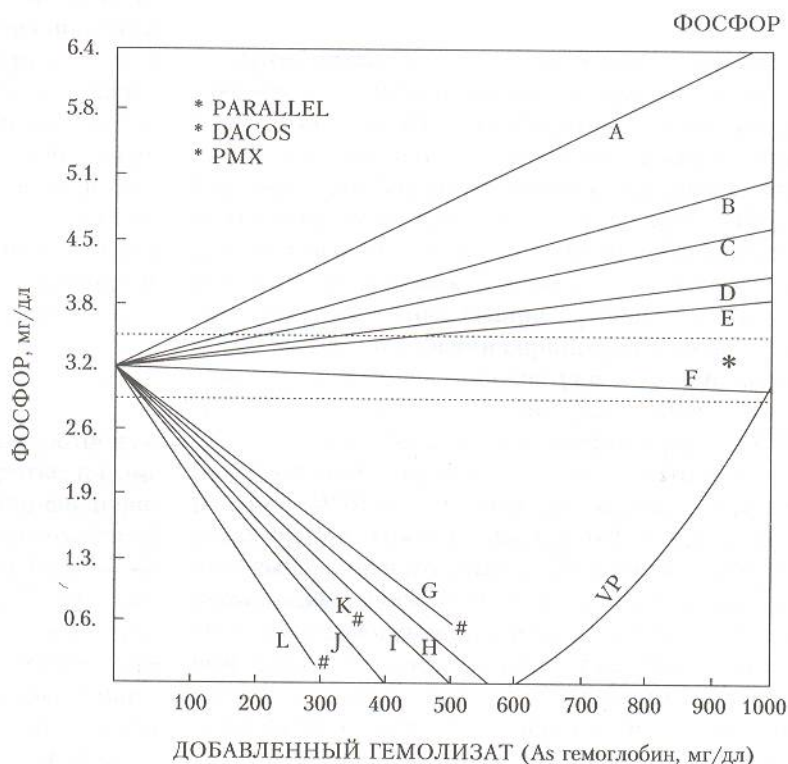


Рис. 1.3. Эффект добавления гемоглобина при считывании фосфора различными автоматизированными биохимическими анализаторами систем. (По Glick MR, Ryder KW, Glick SJ.: Interferographs. 2nd ed. Indianapolis, Science Enterprises, 1991.)

уменьшения артефактов. К примеру, определить липемию обычно несложно при анализе с сухим реагентом, при сравнении с использованием влажных реагентов и спектрофотометров. Однако у любой технологии бывают свои собственные идиосинкразии и невозможно предсказать, какой эффект окажет липемия, гемолиз, билирубин или некий препарат на определенный тест, проводимый по определенной системе.

К примеру, на рис. 1.1 показано воздействие гемоглобина на измерение билирубина по нескольким разным системам. По левой (т.е. х-оси) расположены значения, считываемые механическим способом. По нижней (т.е. у-оси) — количество гемоглобина, добавленное к сыворотке. Образец содержит 0,5 мг билирубина/дл (т.е. точка начала всех сплошных линий). Посмотрите на сплошную линию, помеченную «А». Она представляет картину измерения сыворотки анализатором «Seralyzer» (Miles Laboratories, Elkhart, IN). Обратите внимание, что даже при небольших количествах гемоглобина в сыворотке машина читает намного большее количество билирубина, чем фактически находится в наличии. На том же самом графике линия, помеченная «Л», представляет картину при использовании тех же сывороточных

образцов для определения билирубина по анализатору «CHEM 1» (Technicon Instruments, Tarrytown, NY). В этом случае машина читает меньшее количество билирубина, чем есть фактически. Другие линии представляют различные другие анализаторы и можно увидеть большие различия в эффекте гемоглобина на определение билирубина. Кроме того, эти артефакты не обязательно носят линейный характер (т.е. некоторые из линий не являются прямыми). Показаны также графики, демонстрирующие эффект билирубина на исследование креатинина, а также гемоглобина на исследование фосфора (рис. 1.2 и 1.3). Цель этого раздела не в том, чтобы предоставить ряд кривых, позволяющих клиницисту оценить любой тест по любому аппарату, а в том, чтобы убедить специалиста установить контакты с лабораторией и более подробно ознакомиться с используемой технологией.

Литература

- Glick MR, Ryder KW, Glick SJ: Interferographs. 2nd ed. Indianapolis, Science Enterprises, 1991.
- Vap LM, Mitzner B: An update on chemistry analyzers. Vet Clin North Am 1996; 26:1129–1154.
- Young DS: Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. 4th ed. Washington, DC, AACC Press, 1995.



Электролитные и кислотно-щелочные нарушения

- Сывороточная концентрация калия
- Фракционное выделение калия с мочой
- Сывороточная концентрация натрия
- Фракционное выделение натрия с мочой
- Сывороточная концентрация хлорида

- Осмотичность и осмотический промежуток
- Анализ газов крови
- Общая углекислота для кислотно-щелочного анализа
- Анионный промежуток

Электролитные и кислотно-щелочные нарушения могут быть результатом многих различных заболеваний. Своевременная коррекция жидкостных, электролитных и кислотно-основных нарушений часто более полезна для пациентов, чем специфический диагноз, хотя желательно и то, и другое.

СЫВОРОТОЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ КАЛИЯ

Применение. Продолжительная анорексия, рвота, диарея, мышечная слабость, брадикардия, суправентрикулярные аритмии, олигурия, анурия и полиурия. Сывороточная концентрация калия подлежит измерению при подозрении на гипoadренокортикоз, олигурически-анурическую почечную недостаточность, диабетический кетоацидоз, продолжительную рвоту, уретральную непроходимость, уроабдомен, постобструктивный диурез либо при использовании диуретиков (например, фуросемида, тиазидов) или ангиотензин-конвертирующих ингибиторов энзимов (например, эналаприла).

Лабораторные исследования. Сывороточную концентрацию калия измеряют в сыровотке, плазме или моче методами сухих реагентов, ионо-специфической потенциометрией и пламенной фотометрией (редко используется в настоящее время). Различные методы дают аналогичные результаты. Концентрация калия, полученная при измерении новым прибором «point-of-care», не всегда дает хорошую корреляцию с результатами, полученными традиционными анализаторами. Так, «point-of-care» давал результаты, которые были на 0,5 ммоль/л меньше тех, что получены другими автоматизированными счетчиками.

Нормальное значение. Для собак и кошек — 3,5–5,5 ммоль/л.

Угрожающие значения. Концентрации менее 2,5 ммоль/л (мышечная слабость) или более 7,5 ммоль/л (нарушения сердечной проводимости) считаются угрожающими. Животные с тяжелой гипонатриемией, по-видимому, обладают меньшей способностью компенсировать гиперкалиемию.

Артефакты. Сывороточные концентрации калия превышают плазменные концентрации, поскольку калий выделяется из тромбоцитов во время свертывания. Это различие становится наиболее заметным при тромбоцитозе. Гемолиз вызывает гиперкалиемию, если красные клетки крови (RBCs) имеют высокое содержание калия. Большинство RBCs собак и кошек содержат мало калия. Но у некоторых животных (например, у новорожденных, пород акита, английский спрингер спаниель) содержание калия более высокое (т.е. ≥ 20 ммоль/л), и гемолиз может вызвать гиперкалиемию. Животные с количеством белых клеток крови (WBC) более 100 000/мкл могут иметь достаточное лизирование WBCs и выделение калия в процессе свертывания, чтобы вызвать артефактное повышение сывороточного калия. Это случаи *псевдогиперкалиемии*, поскольку они случаются только *in vitro*. Использование литиевых пробирок с гепарином для сбора плюс быстрое отделение плазмы от клеток предотвращает эти проблемы. Образцы, загрязненные при сборе через недостаточно чистые внутривенные (IV) катетеры, могут давать ложно повышенную или уменьшенную концентрацию калия, в зависимости от вводимых растворов.

при взятии крови из IV катетера следует слить достаточное количество крови, чтобы очистить его перед сбором образца. Использование этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) или оксалата калия в качестве антикоагулянта может заметно изменить измеряемые значения. Большие количества билирубина слегка увеличивают концентрацию калия, измеряемую ионо-селективными электродами (*раздел «Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»*).

Препараты, способные изменить сывороточную концентрацию калия. Гипокалиемия может быть следствием применения фуросемида, тиазидов, ацетазоламида, слабительных, минералокортикоидов (например, флюдрокортизон, дезоксикортикостерона пивалат), инсулина, натрия бикарбоната, амфотерицина Б, больших доз натриевого пенициллина G или карбенициллина, или тикарциллина, вводимых внутривенно, аммония хлорида, не содержащих калий растворов, эналаприла, а также глюкозосодержащих кристаллоидных растворов. Перитональный диализ — один из факторов при продолжительном использовании диализата калия.

Гиперкалиемия может возникать как следствие введения избыточного калия хлорида (IV или перорально), гепариновых растворов, содержащих хлорбутоль, массивной передозировки препаратов наперстянки, калиевого пенициллина G, вводимого внутривенно, триметоприма, ангиотензин-конвертирующих энзимных ингибиторов (например, эналаприл), гемотрансфузий (от собаки с высоким внутриклеточным содержанием калия), калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, амилорид), инфузий маннитола, вызывающих острую гипертонию, а также нестероидных противовоспалительных препаратов (если они вызывают почечную недостаточность).

Причины гипокалиемии. Уменьшенный прием, транслокация калия из экстрацеллюлярной в интрацеллюлярную жидкость, а также потеря его через почки или желудочно-кишечный тракт являются тремя возможными причинами (*табл. 6.1 и рис. 6.1*). Разведение сывороточной концентрации калия при введении жидкостей, не содержащих калий, особенно растворов с глюкозой, может способствовать гипокалиемии. Уменьшенный прием обостряет гипокалиемию, вызванную увеличенной потерей или транслокацией, но в качестве самостоятельной причины маловероятен. Гипокалиемия часто становится результатом сочетания уменьшенного приема плюс мочевых или желудочно-кишечных потерь (например, введение жидкостей, не содержащих калий, животным с анорексией).

Транслокация калия из экстрацеллюлярной в интрацеллюлярную жидкость может происходить

при остром алкалозе (например, введение бикарбоната) или при инсулиновом поглощении глюкозы клетками. Обе ситуации обычно носят ятрогенный характер (например, агрессивное лечение диабетического кетоацидоза). Общее парентеральное питание может вызвать схожую ситуацию при недостаточном содержании калия в растворах. Гипотермия может способствовать проникновению калия в клетки с обратным эффектом при ее корректировании. Гипокалиемический периодический паралич у молодых бурмесских кошек становится причиной интрацеллюлярного движения калия и характеризуется рецидивирующими приступами

Таблица 6.1

Причины гипокалиемии

Псевдогипокалиемия (редкая и редко вызывающая значительные изменения)
Увеличенные потери (самая распространенная и важная категория)
Желудочно-кишечные ($FE_k < 6\%$)
Рвота желудочным содержимым (<i>частая и важная</i>)
Диарея (<i>частая и важная</i>)
Мочевые ($FE_k > 6\%$)
Хроническая почечная недостаточность у кошек (<i>частая и важная</i>)
Вызванная кормом гипокалиемическая нефропатия у кошек (<i>важная</i>)
Постобструктивный диурез (<i>частая и важная</i>)
Неполноценная инфузионная терапия (особенно с недостаточным снабжением калием) (<i>важная</i>)
Диурез вследствие сахарного диабета/кетоацидоза
Препараты
«Диуретики петли», например, фуросемид, (<i>частая и важная</i>)
Тиазидные диуретики (например, хлортазид, гидрохлортазид)
Амфотерицин В
Пенициллины (<i>редко</i>)
Дистальный (типа 1) RTA (<i>редкая</i>)
Проксимальный (типа 11) RTA после лечения $NaHCO_3$ (<i>редкая</i>)
Избыток минералокортикоидов (<i>редкая</i>)
Гипоадренкортикоз (легкие изменения)
Первичный гиперальдостеронизм (аденома, гиперплазия)
Гипотермия (<i>сомнительная</i>)
Транслокация (экстрацеллюлярная жидкость — интрацеллюлярная жидкость)
Глюкозосодержащие жидкости ± инсулин (<i>частая и важная</i>)
Растворы общего парентерального питания (<i>нечастая, но важная</i>)
Алкалемия (<i>нечастая</i>)
Катехоламины (<i>редкая</i>)
Гипокалиемический периодический паралич у бурмесских кошек (<i>редкая</i>)
Уменьшенный прием
Маловероятен в качестве самостоятельной причины, за исключением серьезного дефицита калия в корме
Введение жидкостей, не содержащих калий (например, 0,9-процентный NaCl, 5-процентный раствор декстрозы с водой)

FE_k — фракционное выделение калия; RTA — почечный тубулярный ацидоз.

(По DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 99.)

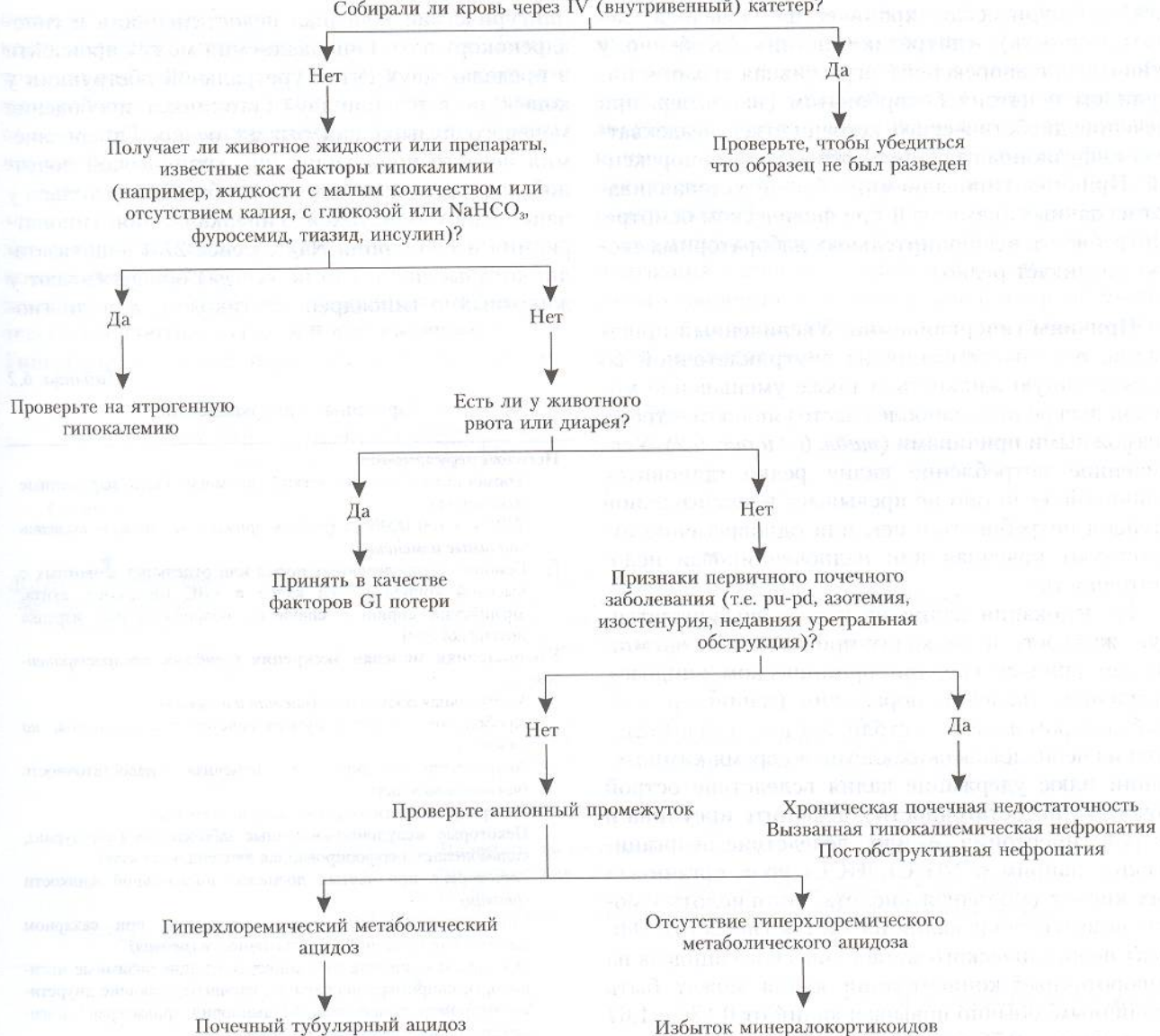


Рис. 6.1. Алгоритм клинического подхода к гипокалиемии.

GI — желудочно-кишечный; IV — внутривенный; pu-pd — полиурия — полидипсия. (По DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 98.)

мышечной слабости и шейной вентрифлексии, повышенными концентрациями креатининкиназы и гипокалиемией.

Чрезмерные желудочно-кишечные (рвота, диарея) и мочевые (полиурия) потери часто вызывают гипокалиемию. Рвота желудочным содержимым вызывает потерю калия и хлоридов. Последующая гипохлоремия и метаболический алкалоз приводят к дополнительной потере калия и водорода с мочой. Выделение альдостерона вследствие дегидратации любой этиологии удерживает натрий, но удаляет калий. «Диуретики петли», особенно фуросемид, вызывают почечную потерю калия. Гипокалиемия бывает примерно у 20–30% кошек и 10% собак с хронической почечной недостаточностью. Гипокалиемическая нефропатия, характери-

зующаяся тубулоинтерстициальным нефритом, может развиваться у кошек, потребляющих пищу с высоким содержанием белка при недостатке калия, особенно если она также содержит мочевые подкислители. Гипокалиемия обычно бывает при постобструктивном диурезе после ослабления уретральной обструкции у кошек. Она может происходить при гипернадпочечной болезни у собак вследствие минералокортикоидных эффектов эндогенных стероидов и более часто случается при опухолях надпочечников, чем при гипофизарно-зависимом заболевании.

Наиболее частые факторы умеренной или тяжелой гипокалиемии (т.е. концентрация $< 2,5\text{--}3,0$ ммоль/л) — рвота желудочным содержимым, мочевые потери (например, постобструктивный диу-

рез, полиурическая хроническая недостаточность), «диуретики петли» (особенно у животных с анорексией), агрессивная терапия инсулином и натрия бикарбонатом (например, при лечении диабетического кетоацидоза), неадекватная инфузионная терапия у животных с анорексией. Причины гипокалиемии обычно устанавливаются из данных анамнеза и при физическом осмотре. Потребность в дополнительных лабораторных тестах возникает редко.

Причины гиперкалиемии. Увеличенный прием калия, его транслокация из внутриклеточной во внеклеточную жидкость, а также уменьшение мочевой экскреции (наиболее часто) являются тремя возможными причинами (табл. 6.2 и рис. 6.2). Увеличенное потребление калия редко становится причиной, если оно не превышает в значительной степени потребность в нем или одновременно отсутствуют почечная или надпочечниковая недостаточность.

Транслокация калия из клеток во внеклеточную жидкость происходит при остром неорганическом ацидозе (не при органическом ацидозе), массивном тканевом поражении (например, острый синдром лизиса опухоли, когда калий выделяется из неопластических клеток во время химиотерапии плюс удержание калия вследствие острой почечной недостаточности), дефиците инсулина и острой гипертонии. Ацидоз вследствие неорганических (например, NH_4Cl , HCl), но не органических кислот (молочная кислота, кетокислоты) может вызвать сдвиг калия из клеток (нечасто). Эффект неорганического метаболического ацидоза на сывороточные концентрации калия может быть различным, обычно повышая калий от 0,17 до 1,67 (в среднем — 0,75) ммоль/л на 0,1 снижение единицы pH. Респираторный ацидоз оказывает минимальное воздействие на калий. Острый синдром лизиса опухоли (т.е. почечная недостаточность и гиперкалиемия) иногда случается после облучения или химиотерапии при лимфоме. Другие причины массивного тканевого поражения включают повреждения при вторичной перфузии и при раздавливании (редко). Дефицит инсулина и гиперосмотичность могут вызывать гиперкалиемию при диабетическом кетоацидозе. При острой гипертонии (например, инфузия маннитола или гипергликемия) вода и калий покидают клетки и проникают во внеклеточное пространство, вызывая гиперкалиемию (не часто).

Уменьшенная экскреция является наиболее важной причиной; гиперкалиемия редко встречается при здоровой функции почек. Наиболее частые причины уменьшения мочевой экскреции калия — уретральная обструкция, прободение мочевого пузыря (или мочевого тракта), анурическая/

олигонефроз. Гиперкалиемия может произойти в пределах двух суток уретральной обструкции у кошек, но в течение двух суток после прободения мочевого пузыря она бывает редко. Гиперкалиемия нечасто происходит при хронической почечной недостаточности, а если и бывает, то только у пациентов с олигурией. Гиперкалиемия, гипонатриемия и пропорция Na/K менее 27:1 — показатели, которые часто (но не всегда) обнаруживают у животных с гипoadренокортикозом, для диагно-

Таблица 6.2

Причины гиперкалиемии

Псевдогиперкалиемия

Тромбоцитоз (обычно легкий, но могут быть выраженные изменения)

WBCs > 100 000/мкл (редкая причина, но может вызвать значимые изменения)

Гемолиз у определенных пород или отдельных животных с высокой концентрацией калия в RBC (например, акита, английский спрингер спаниель, новорожденные, изредка другие собаки)

Уменьшенная мочевая экскреция (наиболее распространенная)

Уретральная обструкция (частая и важная)

Прободение мочевого пузыря/мочеточника (нечастая, но важная)

Анурическая/олигурическая почечная недостаточность (частая и важная)

Гипераденокортикоз (нечастая, но важная)

Некоторые желудочно-кишечные заболевания (трихиуриаз, сальмонеллез, перфорированная дуоденальная язва)

Хилоторакс при частых дренажах плевральной жидкости (редкая)

Гиперинемический гипoadлостеронизм при сахарном диабете или почечной недостаточности (редкая)

Препараты — ангиотензин-конвертирующие энзимные ингибиторы, например, эналаприл*, калийсберегающие диуретики, например, спиронолактон, амилорид, триамтерен*, ингибиторы простагландина*, гепарин*

Увеличенный прием

Маловероятная причина при нормальной почечной/надпочечниковой функции, если введение калия не чрезмерно превышает потребность (например, внутривенное введение жидкостей с высокими концентрациями KCl, введение больших доз калиевого пенициллина G)

Транслокация (внутриклеточная жидкость — внеклеточная жидкость)

Дефицит инсулина (например, диабетический кетоацидоз) (нечастая и транзиторная)

Острый неорганический ацидоз (например, HCl , NH_4Cl) (редкая)

Массивное тканевое поражение (например, острый синдром лизиса опухоли) (редкая), повторная перфузия чрезмерных количеств после аортальной тромбоэмболии у кошек с кардиомиопатией (редко), травма раздавливания

Гиперкалиемический периодический паралич (редкая)

Препараты — (неспецифические бета-блокаторы (например, пропранолол*))

* Обострение гиперкалиемии вероятно только при соединении с другими способствующими факторами (например, сниженная почечная функция, одновременное введение калиевых добавок).

WBC — белые клетки крови; RBC — красные клетки крови. (По DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 108.)

ники которого требуется тест стимуляции адренокортикотропного гормона (АСТН) (гл. 8). Дело в том, что идентичные электролитные аномалии могут происходить вследствие инвазии власоглава, сальмонеллеза, а также плеврального или перитонеального выпотов.

Крайне редко гипоренинемический гипоальдостеронизм нарушает мочевую экскрецию калия, вызывая гиперкалиемию у пациентов с диабетом или почечной недостаточностью. Это заболевание диагностируется измерением концентраций альдостерона (не кортизола) до и после введения АСТН. Гиперкалиемический периодический паралич яв-

ляется еще одной редкой причиной гиперкалиемии, зарегистрированной только у одной собаки.

Наиболее важные причины тяжелой гиперкалиемии (т.е. $> 6,0$ ммоль/л) — олигурическая/анурическая острая почечная недостаточность (например, проглатывание этиленгликоля), уретральная обструкция у самцов кошек, а также гипоадренокортикоз. В первую очередь следует исключить псевдогиперкалиемию. Если сывороточная концентрация калия превышает 7,0 ммоль/л, а симптомы у пациента отсутствуют (например, нормальная электрокардиограмма), то следует перепроверить сывороточную концентрацию калия с

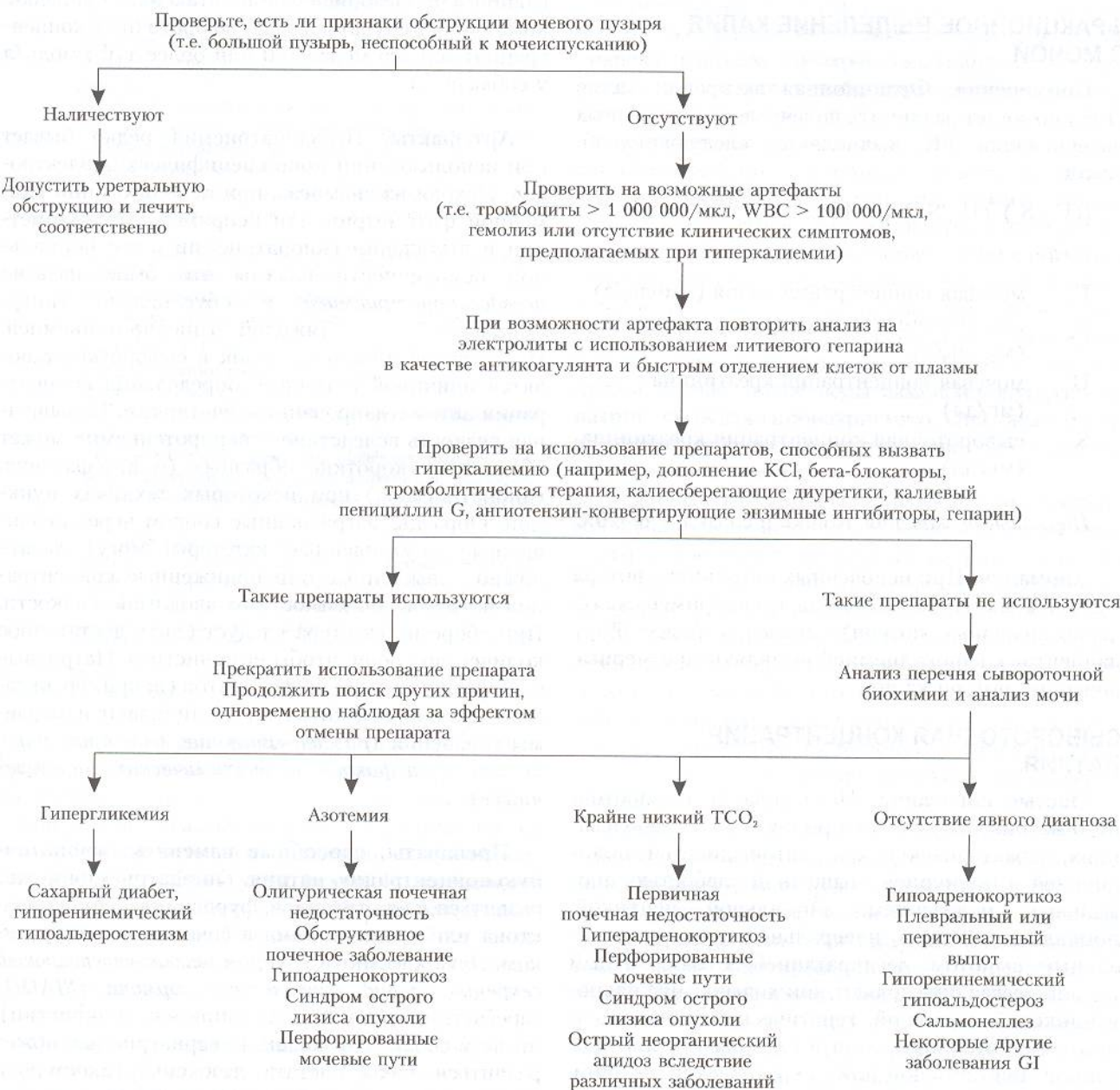


Рис. 6.2. Алгоритм клинического подхода к гиперкалиемии.

GI — желудочно-кишечный тракт; WBC — белые клетки крови. (По DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 107.)

После исключения артефакта следует исследовать ятрогенные факторы в анамнезе. Если есть возможность ятрогенной гиперкалиемии, то сомнительный препарат необходимо отменить и провести повторное исследование сывороточного калия через один-два дня. И все же следует продолжить диагностическую оценку на случай присутствия другого заболевания. Гиперкалиемия обычно является показанием для некоторых или всех следующих анализов: сывороточный креатинин, азот мочевины в крови (BUN), анализ мочи и тест стимуляции АСТН.

ФРАКЦИОННОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ КАЛИЯ С МОЧОЙ

Применение. Фракционная экскреция калия (FE_k) помогает различить почечные от непочечных потерь калия. FE_k вычисляется следующим образом:

$$\left[(U_k/S_k)/(U_{Cr}/S_{Cr}) \right] \times 100,$$

где:

U_k — мочева концентрация калия (ммоль/л)

S_k — сывороточная концентрация калия (ммоль/л)

U_{Cr} — мочева концентрация креатинина (мг/дл)

S_{Cr} — сывороточная концентрация креатинина (мг/дл)

Нормальные значения. Кошки и собаки — 6–20%.

Аномалии. При непочечных источниках потеря FE_k должна быть 6% или меньше (например, желудочно-кишечные потери). Значения более 6% у пациентов с гипокалиемией выявляют чрезмерные почечные потери калия.

СЫВОРОТОЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ НАТРИЯ

Частые показания. Исследование сывороточного натрия используют при системных заболеваниях, характеризующихся рвотой, диареей, полидипсией и полиурией, мышечной слабостью, аномальным поведением, аномальной психикой, припадками, отеком, плевральным или перитонеальным выпотом, дегидратацией. Сывороточный натрий всегда определяют при диагностике надпочечниковой, почечной, гепатической или сердечной недостаточности, или в случаях пролонгированной инфузионной или диуретической терапии. Результаты, полученные с использованием приборов «point-of-care», обычно находятся в хорошей корреляции с теми, которые получены традиционными инструментами.

Лабораторные исследования. Сывороточный натрий измеряется в сыворотке, плазме или моче методами ионо-специфической потенциометрии и сухих реагентов.

Нормальные значения. Собаки — 140–150 ммоль/л; кошки — 150–160 ммоль/л.

Угрожающие значения. Клинические признаки гипонатриемии и гипернатриемии больше связаны с быстротой начала, чем с величиной изменений, и бывают обусловлены плазменной гипо- или гиперосмотичностью. Неврологические симптомы (например, дезориентация, атаксия, припадки, кома) могут случаться при сывороточных концентрациях натрия менее 120 или более 170 ммоль/л у собак.

Артефакты. Псевдонатриемия редко бывает при использовании ионо-специфических электродов. Исходя из анамнеза, при использовании пламенной фотометрии или непрямой потенциометрии и выявлении гипонатриемии плюс нормальной осмотичности плазмы это было названо *псевдогипонатриемией* и обусловлено гиперлипидемией или тяжелой гиперпротеинемией. Избыточные липиды и белок в сыворотке становятся причиной неточного определения концентрации автоматизированным счетчиком. Повышенная вязкость вследствие гиперпротеинемии может объяснить «короткие образцы» (и артефактную гипонатриемию) при некоторых техниках пункции. Образцы, загрязненные сбором через неочищенные внутривенные катетеры, могут давать ложно повышенные или пониженные концентрации натрия в зависимости от вводимой жидкости. При сборе из катетера следует слить достаточное количество крови, чтобы его очистить. Натриевые соли различных антикоагулянтов (например, оксалаты, флюориды, цитраты) увеличивают измеряемые значения (раздел «Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Препараты, способные изменить сывороточную концентрацию натрия. Гипонатриемия может развиваться из-за тиазидов, фуросемида, спиронолактона или триметоприма в сочетании с диуретиком. Лекарственный синдром несоответствующей секреции антидиуретического гормона (SIADH) зарегистрирован у людей (например, винкристин), но не у собак или кошек. Гипернатриемия может развиваться из-за ацетата дезоксикортикостерона или пивалата, флюдрокортизона, натрия бикарбоната, лактулозы, несоответствующей терапии физиологическим или гипертоническим солевым растворами, или клизм с фосфатом натрия.

Таблица 6.3

Причины гипонатриемии

С нормальной плазменной осмотичностью (псевдогипонатриемия) (редкая с использованием современных инструментов)
Гиперлипидемия
Выраженная гиперпротеинемия (редкое)
С высокой плазменной осмотичностью
Гипергликемия (распространенная)
Инфузии маннитола
С низкой плазменной осмотичностью
Гипергидратация (т. е. гипervолемия)
Тяжелое заболевание печени, вызывающее асциты (частая)
Застойная сердечная недостаточность, вызывающая выпот (частая)
Нефротический синдром, вызывающий выпот (частая)
Прогрессирующая почечная недостаточность (преимущественно олигурическая или анурическая)
Желудочно-кишечные потери (частая) (т. е. рвота или диарея)
Потери третьего пространства, т. е. панкреатит, перитонит, уроабдомен (частая), хилоторакс при повторных дренажах плевральной жидкости
Кожные потери (ожоги)
Гиперадренокортикоз (нечастая, но важная)
Применение диуретиков (включая осмотические диуретики)
Хроническое почечное заболевание, особенно при нефропатии с «солевыми потерями»
Нормальная гидратация (нормоволемия)
Несоответствующая инфузионная терапия 5-процентной декстрозой, 0,45-процентным солевым раствором или гипотоническими жидкостями (важная)
Психогенная полидипсия
Синдром несоответствующей секреции антидиуретического гормона (SIADH) (редкая)
Антидиуретические препараты (например, растворы гепарина, содержащие хлорбутол, винкристин, циклофосфамид, нестероидные противовоспалительные препараты)
Гипотиреозная кома (редкая)
Животные с потерями жидкостей, содержащих натрия (например, через желудочно-кишечный тракт или через почки, как при сахарном диабете) и замещающие потери воды не солевыми растворами, а питьем

(По DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 73.)

Аномальные сывороточные концентрации натрия. Сывороточная концентрация натрия — это количество натрия относительно объема воды в крови; она не отражает общего содержания натрия в теле. У пациентов с гипонатриемией и гипернатриемией могут быть уменьшенный, нормальный или повышенный показатели общего содержания натрия в организме. Гипернатриемия почти всегда вызывает гиперосмотичность, тогда как гипонатриемия обычно означает гипоосмотичность.

Причины гипонатриемии. Точная оценка гипонатриемии требует измерения осмотичности плазмы. Большинство пациентов с гипонатриемией имеют гипоосмотичность, но гипергликемия (т. е. сахарный диабет) или введение маннитола может вызвать гипонатриемию с гиперосмотичностью

(табл. 6.3). Следующий шаг в оценке — определение гидратационного статуса. Анамнез может говорить о потере жидкости. Физический осмотр позволяет в некоторой степени оценить статус гидратации пациента (например, тургор кожи, влажность слизистых мембран, время повторного наполнения капилляров, скорость и характер пульса, внешний вид яремных вен, наличие или отсутствие асцитов).

У пациентов с дегидратацией и гипонатриемией наличествует потеря жидкости и натрия, но в большей степени натрия, чем воды. Они могут терять обогащенную натрием жидкость почечными или непочечными путями. Последние включают потери желудочно-кишечные (например, рвота, диарея), третьего пространства (например, панкреатит, перитонит, уроабдомен, плевральный выпот), а также кожные (например, ожоги). Желудочно-кишечные потери жидкости часто бывают гипотоническими (т. е. теряется больше воды, чем натрия), что приводит к гипернатриемии. Однако последующее замещение жидкостных потерь посредством питья воды растворяет остающийся натрий, вызывая гипонатриемию. Почечные потери жидкости и солей могут происходить вследствие гипoadренокортикоза, диуретиков, сахарного диабета или почечного заболевания. И как и в предыдущем случае, питье воды замещает воду, но не натрий, вызывая гипонатриемию. Она также бывает обусловлена хроническим кровотечением и гемоабдоменом у собак.

У животных с гипергидратацией и гипонатриемией (например, асциты или водянка) может быть повышенное общее содержание натрия в организме. Нарушение водной экскреции удерживает жидкость, которая растворяет сывороточный натрий. Явные клинические признаки при гипervолемии отсутствуют, поскольку удерживаемая вода может быть внутриклеточной или интерстициальной. Гипervолемическая гипонатриемия в основном встречается при застойной сердечной недостаточности, тяжелой болезни печени и нефротическом синдроме.

Нормоволемическая гипонатриемия вызывается первичной (психогенной) полидипсией, инфузионной терапией (например, 5-процентная декстроза или 0,45-процентный солевой раствор), крупных пород, препаратами с антидиуретическим эффектом, а также гипотиреозной комой, но это бывает редко. Первичная полидипсия (гл. 7) обычно происходит у собак крупных пород, которые имеют тяжелую полидипсию, полиурию, тяжелую гипостенурию, легкую гипонатриемию и слабую плазменную гипоосмотичность. При синдроме несоответствующей секреции антидиуретического гормона (SIADH) происходит избыточное выделение антидиуретического гормона (ADH), несмотря на

Причины гипернатриемии

отсутствии нормальных раздражителей; это может быть вызвано злокачественным процессом, легочным заболеванием или нарушениями центральной нервной системы. Диагностика SIADH требует исключить заболевания надпочечников, почек, сердца и печени, а также выявить несоответствующе высокую мочевую осмотичность ($> 100 \text{ mOsm/kg}$), несмотря на сывороточную гипоосмотичность. Препараты, стимулирующие выделение АДН или потенцирующие его почечные эффекты, могут привести к гипонатриемии с нормоволемией.

Наиболее частые причины умеренной или значительной гипонатриемии ($\text{Na} < 135 \text{ ммоль/л}$) у собак и кошек — рвота, гипoadренокортикоз и прогрессирующая застойная сердечная недостаточность (с сопутствующей диуретической терапией или без). Анамнез или физический осмотр обычно выявляет причину, но при любом подозрении на гипoadренокортикоз следует выполнить тест стимуляции АСТН. Если причина остается неизвестной, то рекомендуют измерить осмотичность плазмы.

Причины гипернатриемии. Данное заболевание вызывается потерей воды, поступлением натрия или и тем, и другим (табл. 6.4). Это редкое нарушение для животных с нормальными механизмами жажды и достаточным доступом к воде, если только они не теряют способность глотать воду.

Потери свободной воды (т.е. вода без заметного количества электролитов) происходят при несахарном диабете и нечувствительных потерях. Центральный несахарный диабет (гл. 7) является следствием отсутствия выработки и выделения АДН. У больных животных присутствует тяжелая полидипсия и полиурия, а также часто встречается гипернатриемия. Нефрогенный несахарный диабет относится к категории, которая включает многочисленные нарушения, характеризующиеся аномалиями концентрации почечной мочи (гл. 7). Нечувствительные потери (т.е. потери в норме через дыхательные пути) случаются у всех животных; если животное не может или отказывается пить, то это влечет за собой гипернатриемию (например, гиподипсия вследствие патологического механизма жажды в центральной нервной системе у молодых самок миниатюрных шнауцеров). Клинические симптомы — анорексия, вялость, слабость, дезориентация, атаксия и припадки.

Гипотонической водной потерей является потеря как воды, так и электролитов, но больше воды, чем натрия. Такая потеря может быть почечной или внепочечной (например, желудочно-кишечная, третьего пространства, кожная). К гипотоническим желудочно-кишечным потерям относятся рвота, диарея и непроходимость тонкого кишечника. Потери третьего пространства — панкреатит и перитонит. Кожные потери редко бывают зна-

Потеря свободной воды без адекватного восполнения

Нормальная нечувствительная потеря воды без нормального возмещения

Вода недоступна или пациент неспособен пить

Патологический механизм жажды

Первичная гиподипсия (например, у миниатюрных шнауцеров; редкая)

Неоплазия центральной нервной системы

Увеличенные нечувствительные потери воды без возмещения

Высокая температура окружающей среды, лихорадка, тахипноэ/одышка

Мочевая потеря свободной воды

Несахарный диабет (или центральный, или нефрогенный)

Потеря гипотонических жидкостей без адекватного восполнения воды

Экстрааренальная

Желудочно-кишечная (рвота, диарея, непроходимость тонкого кишечника)

Потеря третьего пространства (перитонит, панкреатит)

Кожная (например, ожоги)

Почечная

Диурез (осмотический — например, сахарный диабет, маннитол; химический — например, препараты)

Почечная недостаточность, постобструктивный диурез

Увеличенный прием натрия

Гипертоническое назначение жидкости (гипертонический солевой раствор, натрия бикарбонат, растворы полного парентерального питания, клизма с фосфатом натрия)

Несоответствующая поддерживающая инфузионная терапия с натрий-содержащими жидкостями

Отравление солями

Гиперальдостеронизм

Гиперадренокортикоз (слабые изменения)

(По DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 64.)

чительными у собак и кошек. Почечные потери могут быть следствиями отсутствия АДН, осмотического или лекарственного диуреза, либо почечного заболевания, поражающего концентрирующую способность. *Обратите внимание:* если пациент с гипотонической жидкостной потерей возмещает жидкость питьем воды, то у него может развиваться гипонатриемия вместо гипернатриемии, поскольку с приемом воды происходит растворение оставшегося натрия.

Избыточное введение натрия (например, гипертонический солевой раствор, натрия бикарбонат, несоответствующая инфузионная терапия) вызывает гипернатриемию, если пациент не принимает достаточного количества воды. Гиперадренокортикоз, клизмы с фосфатом натрия и первичный гиперальдостеронизм (редко) могут вызывать гипернатриемию.

Клинически значимая гипернатриемия (т.е. Na больше 160 ммоль/л у собак и больше 170 ммоль/л — у кошек) обычно является следствием чистого дефицита воды (например, неспособность пить),

потери гипотонической жидкости (например, желудочно-кишечные или почечные потери) или инфузионной терапии. Для определения причины гипернатриемии достаточно анамнеза.

ФРАКЦИОННОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ НАТРИЯ С МОЧОЙ

Применение. Исследование фракционной экскреции натрия (FE_{Na}) может помочь дифференцировать преренальную азотемию от первичной ренальной (с этой целью используется редко), а также почечную потерю натрия от внепочечной у обезвоженных пациентов с гипернатриемией или гипонатриемией. FE_{Na} вычисляют следующим уравнением:

$$\left[(U_{Na} / S_{Na}) / (U_{Cr} / S_{Cr}) \right] \times 100,$$

где:

U_{Na} — моченая концентрация натрия (ммоль/л)

S_{Na} — сывороточная концентрация натрия (ммоль/л)

U_{Cr} — моченая концентрация креатинина (мг/дл)

S_{Cr} — сывороточная концентрация креатинина (мг/дл).

Нормальные значения. FE_{Na} должна быть менее 1% в норме у собак и кошек.

Патология. У животных с преренальной азотемией FE_{Na} должна быть менее 1%. Если она более 1%, то можно предполагать первичную ренальную азотемию. Преренальная азотемия с FE_{Na} более 1% может встречаться вопреки нормальной почечной функции, если животное получает диуретики (например, фуросемид). У обезвоженных пациентов со значениями FE_{Na} менее 1% предполагаются непочечные потери (например, желудочно-кишечные, третьего пространства), а более 1% — почечные потери (например, гипoadренокортикоз, введение диуретиков, почечное заболевание).

СЫВОРОТОЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ХЛОРИДА

Применение. Сывороточная концентрация хлорида обычно измеряется при системных заболеваниях, характеризующихся рвотой, диареей, дегидратацией, полиурией и полидипсией.

Лабораторные исследования. Измерения в сыворотке, плазме или моче проводят посредством систем сухих реагентов, колориметрического титрования, спектрофотометрии (аутоанализаторы), ионо-специфической потенциометрии и цветометрическим — амперометрическим титрованием. Результаты, полученные с использованием прибора «point-of-care», не всегда имеют хорошую корреляцию с результатами, полученными традиционными методами.

ляцию с результатами, полученными традиционными методами.

Нормальные значения. Собаки — 105–115 ммоль/л; кошки — 115–125 ммоль/л.

Угрожающие значения. Неизвестны. Судорожное сокращение мышц или припадки у животных с гипохлоремией являются, вероятно, следствием метаболического алкалоза и уменьшенной концентрации ионизированного кальция, тогда как клинические признаки, сопровождающие гиперхлоремию, видимо, следствие гиперосмотичности.

Артефакты. Псевдогипохлоремия возникает при измерении хлорида в липемических или заметно гиперпротеинемических образцах методами, не являющимися ионо-селективными. Повышенная вязкость может вызвать проблемы при разводе образцов специальными препаратами перед анализом. В липемических образцах концентрация хлорида недооценивается некоторыми титриметрическими методами и переоценивается колориметрическими. Галиды (например, йодид, бромид) измеряются как хлорид, что служит причиной ложного повышения параметров. Особенно это важно для животных, получающих бромид калия как противосудорожное средство (раздел «Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Препараты, способные изменить сывороточную концентрацию хлорида. Введение животному NH_4Cl , KCl , физиологического раствора (с KCl или без него), гипертонического солевого раствора или растворов полного парентерального питания, содержащих аргинин HCl и лизин HCl , может стать причиной избыточного содержания Cl в организме. Ацетазоламид вызывает удержание хлорида почками. Гипохлоремия может возникать как следствие избыточной почечной потери хлорида по сравнению с натрием (например, фуросемид, тиазиды) или избыточного приема натрия без хлорида (например, $NaHCO_3$, чрезвычайно высокие дозы натриевого пенициллина или карбенициллина).

Причины гипохлоремии. Многие факторы гипонатриемии также дают гипохлоремию. При существовании этих нарушений обычно бывает легче искать причину гипонатриемии. Наиболее частые причины выраженной гипохлоремии — хроническая рвота содержимым желудка и инвазивная терапия фуросемидом или тиазидом. Введение натрия без хлорида (например, натрий бикарбонат, большие дозы натриевого пенициллина или карбенициллина) могут также привести к данному заболеванию. Гипохлоремия вследствие по-

вышенной ренальной экскреции хлорида представляет собой здоровую адаптацию к хроническому респираторному ацидозу. Устойчивая гипохлоремия — показание к исследованию концентрации сывороточного натрия, калия и общей углекислоты (T_{CO_2}) с анализом газов крови или без него.

Причины гиперхлоремии. Большинство факторов гипернатриемии являются одновременно факторами гиперхлоремии. Она также возникает как следствие избыточной потери натрия по сравнению с хлоридом, избыточного получения хлорида по сравнению с натрием или удержания хлорида почками. Диарея тонкого кишечника вызывает гиперхлоремический метаболический ацидоз вследствие потери жидкости, обогащенной бикарбонатом и бедной хлоридом (т.е. избыточная потеря натрия). При отравлении солями или при терапии NH_4Cl , KCl , катионными аминокислотами, гипертоническим соляным раствором, либо 0,9-процентным $NaCl$ с добавлением KCl или без него организм получает избыточное количество хлорида (например, физиологический раствор содержит 154 ммоль хлоридов/л, но при добавлении 20 ммоль KCl /л содержит 174 ммоль хлоридов/л).

Наиболее частые причины гиперхлоремии — потеря гипотонической жидкости и гиперхлоремический (нормальный анионный промежуток) метаболический ацидоз. Устойчивая гиперхлоремия — показание для исследования сывороточных концентраций натрия, калия и T_{CO_2} , а также анализа газов крови.

ОСМОТИЧНОСТЬ И ОСМОТИЧЕСКИЙ ПРОМЕЖУТОК

Осмотичность — это число частиц в растворе. *Тонус* — способность этих частиц оказывать онкотическое давление, которая зависит от того, могут ли частицы быстро пересечь полупроницаемую мембрану (например, клеточную мембрану). К примеру, мочевины не вызывает гипертонии (т.е. нет онкотического давления), поскольку быстро диффундирует через клеточные мембраны и уравновешивается во всем теле. Натрий и глюкоза не способны к быстрому пересечению мембран; следовательно, они остаются на одной стороне и вызывают гипертонию (т.е. оказывают онкотическое давление), привлекая жидкости. Все, что влияет на тонус (например, натрий), влияет также на осмотичность, но все, что воздействует на осмотичность, затрагивает и тонус (например, мочевины).

Применение. Сывороточная или плазменная осмотичность помогает дифференцировать причины гипонатриемии, способствует ранней диагностике интоксикации этиленгликолем, повышает статус гидратации и почечную концентрационную

способность при тесте водной депривации, а также иногда помогает оценить пациентов с диабетическим кетоацидозом и проходящих лечение маннитолом при церебральном отеке.

Недостатки. Требуется специального оснащения: например, прибор для подавления момента замораживания (freezing point depression) или осмометр парового давления.

Лабораторные исследования. Осмотичность измеряется в сыворотке, плазме или моче путем осмометрии момента замораживания или давления пара (цитратные антикоагулянты вызывают артефактные повышения). Она определяется (т.е. *вычисляется*) различными формулами. При отсутствии избыточных неизмеренных осмоляров (например, этиленгликоля) следующая формула дает приближенное значение осмотичности:

$$1.86 ([Na^+ \text{ ммоль/л}] + [K^+ \text{ ммоль/л}]) + \\ + [\text{глюкоза мг/мл} : 18] + [BUN \text{ мг/мл} : 2.8] + \\ + 9 = \text{осмотичность (mOsm/kg)}$$

Однако можно использовать $2 \times [Na]$ как быстрое определение осмотичности. Тонус определяется по следующей формуле:

$$\text{Плазма (mOsm/kg)} - \\ - [\text{азот мочевины крови (мг/дл)} : 2.8].$$

Нормальные значения. Сывороточная или плазменная осмотичность: собаки — 290–310 mOsm/kg; кошки — 308–335 mOsm/kg. Значения мочевой осмотичности сильно колеблются. Обычные пределы равны 50–2800 mOsm/kg для собак и 50–3000 mOsm/kg — для кошек.

Угрожающие значения. Симптомы гипоосмотичности или гиперосмотичности больше связаны с быстротой, чем величиной изменения. Неврологические симптомы (например, дезориентация, атаксия, припадки, кома) могут случаться при значениях сывороточной или плазменной осмотичности менее 250 mOsm/kg или тонуса более 360 mOsm/kg.

Осмотический промежуток определяется как измеренная сывороточная осмотичность минус вычисленная сывороточная осмотичность. Увеличенный промежуток является следствием неизмеряемых осмоляров (например, метаболиты этиленгликоля), псевдогипонатриемии (т.е. нормальная осмотичность плюс гипонатриемия) или лабораторной погрешности. Осмометрия давления пара не распознает летучих растворов (например, метанол). Если измеренная осмотичность меньше вычисленной осмотичности, то, вероятно, это результат лабораторной ошибки.

Нормальные значения. Собаки 10–15 mOsm/kg; кошки — неизвестно.

Угрожающие значения. Осмотический промежуток более 25 mOsm/kg служит показанием к обследованию на интоксикацию (например, этиленгликоль, метанол, этанол).

Причины сывороточной или плазменной гипосмотичности («Причины гипонатриемии»).

Причины сывороточной или плазменной гиперосмотичности. В первую очередь это гипернатриемия, гипергликемия, тяжелая азотемия, глицерин и интоксикации (например, этиленгликоль, этанол, метанол). Наиболее частыми причинами сывороточной осмотичности с показателями более 360 mOsm/kg являются диабетический кетоацидоз, азотемия и гипернатриемия. Цитратные антикоагулянты могут вызывать увеличенные параметры. Гиперосмотичность служит показанием к измерению сывороточного натрия, калия, азота мочевины и концентраций сахара. К этому надо добавить вычисление анионов и осмотических промежутков.

Причины увеличенного осмотического промежутка. Псевдогипонатриемия, глицерин, этиленгликоль, метанол, этанол и, возможно, другие интоксикации увеличивают осмотический промежуток. Маннитол или молочная кислота могут также влиять на него. При исключении псевдонатриемии увеличенный осмотический промежуток требует исследования на воздействие этих токсинов. Увеличение осмотического промежутка у собак с интоксикацией этиленгликолем достигает пика через шесть часов, сохраняется как минимум 12 часов, но может вернуться к норме в пределах суток попадания токсина внутрь. При этом показаны исследование мочи на кристаллы оксалата кальция, анализ газов крови, анионный промежуток и соответствующие токсикологические анализы (гл. 17).

АНАЛИЗ ГАЗОВ КРОВИ

Применение. Кислотно-щелочной анализ проводят у тяжело больных животных: сильное обезвоживание, рвота, диарея, олигурия-анурия, гиперкалиемия или тахипноэ. Анализ газов крови необходим для оценки газообмена и изменений T_{CO_2} у пациентов с респираторными нарушениями (гл. 11). Мочевой pH не отражает системный pH (например, парадоксальная ацидурия) и не может заменить анализ газов крови.

Преимущества. Анализ газов крови позволяет точно выявить различные кислотно-щелочные нарушения и помогает оценить функции легких.

Недостатки. Оборудование для анализа газов крови дорогостоящее, и в целях предотвращения артефактов требуется тщательное соблюдение техники сбора и обращения с образцами крови. Если необходимо быстро получить результаты, то использовать удаленные лаборатории нецелесообразно. Однако устройство «point-of-care» (например, IRMA [мобильный анализ с немедленным ответом] — гл. 1) позволяет осуществить быстрый анализ. При достаточно частом проведении таких анализов стоимость оборудования окупается.

Лабораторные исследования. Анализаторы газов крови оснащены специальными электродами для измерения pH, давления углекислого газа (P_{CO_2}) и кислорода (P_{O_2}). Проводится вычисление HCO_3^- . Для анализа P_{O_2} при определении легочной функции требуется артериальная кровь, но для кислотно-щелочного анализа приемлема кровь из яремной вены. Образцы из легочной артерии, яремной вены и головной вены обычно дают схожие значения у нормальных собак, тогда как артериальная кровь имеет слегка пониженный показатель HCO_3^- (21 ммоль/л по сравнению с 22–23 ммоль/л для венозной крови) и значительно пониженное P_{CO_2} (37 мм Hg в сравнении с 42–43 мм Hg для венозной крови). Аномальная сердечно-сосудистая функция может изменить эту взаимосвязь.

Для обычных анализаторов газа крови используют трехмиллиметровый шприц с иглой 25 калибра для сбора 0,5–1,5 мл крови. Гепарин (1000 Ед/мл) набирают в шприц, покрывая его внутреннюю часть, после чего препарат и весь воздух выпускают из шприца, оставляя гепарин лишь в игле (приблизительно 0,1–0,2 мл). Для аппарата «point-of-care» требуется всего 0,125 мл крови. После сбора крови пузырьки воздуха следует выпустить. Воздействие на образец комнатного воздуха предотвращается иглой, воткнутой в резиновую пробку или помещением плотно подогнанного колпачка на наконечник иглы. Шприц вращают между ладонями для перемешивания образца, затем шприц с кровью представляют к анализу. Анализ должен быть выполнен в пределах 15–30 минут после сбора (при условии хранения при температуре 25 °C) или в пределах двух часов, если образец погружен в водяную баню со льдом.

Ручные приспособления (например, IRMA), разработанные для использования у постели больного (или в клетке), были названы приспособлениями «point-of-care» для применения на месте. Эти приспособления могут давать быстрые показатели газов крови (также как электролитов и некоторых других параметров) в случае критического периода болезни, которые могут помочь в принятии решения во время ожидания результатов обычных лабораторных тестов. Результаты этих

небольших устройств составляют хорошую корреляцию с результатами, полученными в более крупных лабораториях. В гл. 1 сравниваются показатели IRMA и больших традиционных анализаторов газов крови по точности результатов и эффективности затрат.

Нормальные значения (табл. 6.5).

Угрожающие значения. pH менее 7.10 указывает на угрожающий жизни ацидоз, который может нарушить сократительную способность миокарда; pH более 7.60 означает тяжелый алкалоз.

Артефакты. P_{CO_2} уменьшается при одновременном увеличении pH и P_{O_2} , если образец находится под воздействием воздуха. Пузырьки воздуха в образце могут оказать аналогичный эффект, особенно если они занимают 10% или более объема образца. При отсрочке выполнения анализа P_{CO_2} увеличивается, а pH уменьшается. Аэробный метаболизм WBCs может снизить P_{O_2} . Охлаждение образца с 25 °C до 4 °C замедляет эти изменения. Пролонгированный венозный застой во время венопункции повышает P_{CO_2} и уменьшает pH. Избыточное количество гепарина (> 10% от объема образца) уменьшает pH, P_{CO_2} и HCO_3^- , в то время как цитрат, оксалат или ЭДТА понижают pH. Анализаторы газов крови вычисляют HCO_3^- из pH и P_{CO_2} ; T_{CO_2} измеряется аутоанализатором сывороточной биохимии, но вычисляется по результатам анализаторов газов крови. Вычисленное HCO_3^- сравнивается с измеренным T_{CO_2} для подтверждения точности HCO_3^- : T_{CO_2} должно на 1–2 ммоль/л превышать HCO_3^- .

Препараты, способные изменить результаты газов крови. Ацетазоламид, NH_4Cl и $CaCl$ вызывают ацидоз. Антациды, бикарбонат натрия, цитрат или глюконат калия, а также «диуретики петли» могут стать причиной алкалоза. Салицилаты являются факторами метаболического ацидоза, респираторного алкалоза или и того, и другого.

Анализ результатов газов крови. Обратите внимание, что существует метод анализа кислот-

но-щелочных нарушений, который называется методом сильной ионной разницы (Strong Ion Difference) или «подход Стюарта», но его преимущество по сравнению с традиционным анализом в настоящее время еще не выяснено. Сперва оцените pH: если значение является аномальным, то присутствует кислотно-щелочное нарушение. Если pH в пределах нормы, то проверьте P_{CO_2} и HCO_3^- ; если их значения аномальные, то есть вероятность наличия смешанного кислотно-щелочного нарушения. Если pH низкое и HCO_3^- уменьшено, то это *метаболический ацидоз*; если pH низкое, а P_{CO_2} увеличено — *респираторный ацидоз*; если pH высокое и HCO_3^- увеличено — *метаболический алкалоз*; если pH высокое, а P_{CO_2} уменьшено — *респираторный алкалоз*.

Следующий шаг — вычисление предполагаемой компенсаторной реакции (например, респираторный алкалоз является компенсацией метаболического ацидоза, метаболический алкалоз — респираторного ацидоза) с использованием данных табл. 6.6. Эти нормы даны только для собак. Если компенсаторная реакция пациента находится в пределах предполагаемых норм, то налицо *простое* кислотно-щелочное нарушение, но если она выпадает из предполагаемого диапазона, то присутствует *смешанное* нарушение.

Сделав классификацию типа нарушения и определив его категорию — «смешанное» или «простое» — исследуйте совместимость определенного типа кислотно-щелочного нарушения с анамнезом и клиническими данными пациента. При несоответствии этих показателей друг другу, а также с другими лабораторными показателями пациента следует поставить под сомнение результат анализа газов крови.

Метаболический ацидоз. Метаболический ацидоз (т.е. уменьшенное pH и HCO_3^- с компенсаторным снижением P_{CO_2}) вызывается путем добавления кислоты, невыделением кислоты, потерей HCO_3^- или сочетанием этих факторов (табл. 6.7). Добавление кислоты может быть ятрогенным (например, этиленгликоль, салицилаты, NH_4Cl , катионовые аминокислоты) или спонтанным (т.е. молочный ацидоз или кетоацидоз). Сниженная экскреция кислоты происходит вследствие почечной дисфункции (например, почечная недостаточность, гипердренокортикоз, почечный тубулярный ацидоз 1 типа [RTA]). Потеря HCO_3^- — обычно результат диареи тонкого кишечника (т.е. выделяемая при диарее жидкость содержит больше HCO_3^- , чем плазма); почечные потери HCO_3^- (например, ингибиторы карбоновой ангидразы, RTA 11 типа) происходят редко. Метаболический ацидоз обычно происходит вследствие почечной недостаточности, диабетического кетоацидоза,

Таблица 6.5

Нормальные значения газов крови

	pH	P_{CO_2} (mm Hg)	HCO_3^- (ммоль/л)	P_{O_2} Hg (mm)
Венозные собак	7.32–7.40	33–50	18–26	100
Артериальные собак	7.36–7.44	36–44	18–26	
Венозные кошек	7.28–7.41	33–45	18–23	100
Артериальные кошек	7.36–7.44	28–32	17–22	

Таблица 6.6

**Почечные и респираторные
компенсации первичных кислотно-щелочных
нарушений у собак**

Нарушение	Первичное изменение	Компенсаторная реакция
Метаболический ацидоз	$\downarrow [\text{HCO}_3^-]$	Уменьшение P_{CO_2} на 0,7 мм Hg на каждый 1 ммоль/л Уменьшения в $[\text{HCO}_3^-]$
Метаболический алкалоз	$\uparrow [\text{HCO}_3^-]$	Нарастание P_{CO_2} на 0,7 на каждый ммоль/л Нарастание $[\text{HCO}_3^-]$
Острый респираторный ацидоз	$\uparrow P_{\text{CO}_2}$	Нарастание в 1,5 ммоль/л $[\text{HCO}_3^-]$ на каждые 10 мм Hg нарастания в P_{CO_2}
Хронический респираторный ацидоз	$\uparrow P_{\text{CO}_2}$	Нарастание в 3,5 ммоль/л $[\text{HCO}_3^-]$ на каждые 10 мм Hg нарастания P_{CO_2}
Острый респираторный алкалоз	$\downarrow P_{\text{CO}_2}$	Снижение в 2,5 ммоль/л $[\text{HCO}_3^-]$ на каждые 10 мм Hg уменьшения P_{CO_2}
Хронический респираторный алкалоз	$\downarrow P_{\text{CO}_2}$	Снижение в 5,5 ммоль/л $[\text{HCO}_3^-]$ на каждые 10 мм Hg уменьшения P_{CO_2}

(По DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 207.)

Таблица 6.7

Причины метаболического ацидоза

Увеличенный анионный промежуток (нормохлоремический)
Интоксикация этиленгликолем (важная)
Диабетический кетоацидоз* (важная и частая)
Уремический ацидоз** (распространенная и важная)
Молочный ацидоз (частая и важная)
Интоксикация салицилатом
Другие редкие интоксикации (например, паральдегид, метанол)
Нормальный анионный промежуток
Гипоадренкортикоз*** (важная)
Диарея
Ингибиторы ангидазы углерода (например, ацетазоламид)
Ацидоз разбавления (например, быстрое введение 0,9-процентного солевого раствора)
Хлорид аммония (нечастая)
Катионные аминокислоты (например, лизин, аргинин, гистидин) (редкая)
Постгипокапнический метаболический ацидоз (редкая)
Почечный тубулярный ацидоз (редкая)

* Пациенты с диабетическим кетоацидозом могут иметь некоторые признаки гиперхлоремического метаболического ацидоза в соединении с ацидозом увеличенного анионного промежутка

** Метаболический ацидоз на ранней стадии почечной недостаточности может быть гиперхлоремическим и позже превратиться в ацидоз увеличенного анионного промежутка

*** У пациентов с гипоадренкортикозом обычно бывает представлена гипохлоремия вследствие нарушенного выделения воды (эффект разжижения) и отсутствия альдостерона

(По DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 218.)

молочного ацидоза как результата недостаточной перфузии, гипоадренкортикоза, и возможно, диареи тонкого кишечника. Анионный промежуток иногда помогает дифференцировать эти причины, (обсуждение ниже). Измерение концентраций лактата крови может помочь определить причину и прогноз при ацидозе. Повышенный лактат крови связан с более плохим прогнозом (в гл. 14 краткое обсуждение измерения лактата крови).

Респираторный ацидоз. Респираторный ацидоз (т.е. уменьшенное pH, увеличенное P_{CO_2} , с компенсаторным повышением HCO_3^-) или без него является следствием гиповентиляции, которая повышает P_{CO_2} и синонимичен «первичной гиперкапнии» (табл. 6.8). К гиповентиляции могут приводить обструкция дыхательных путей, сердечно-легочная остановка, ограниченные дефекты (диафрагмальная грыжа, пневмоторакс, плевральный выпот, гемоторакс, травма грудной клетки, легочный фиброз, пиоторакс), тяжелые легочные заболевания, а также неадекватная механическая вентиляция, либо дыхательный паралич как следствие нервно-мышечного заболевания (например, миастения гравис, столбняк, ботулизм, полирадикулоневрит, тиковый паралич, гипокалиемическая полимиопатия) или нервно-мышечные блокаторы (например, сукцинилхолин, панкурониум, аминог-

Таблица 6.8

Причины респираторного ацидоза

Непроходимость дыхательных путей
Аспирация (например, инородного тела, рвотных масс)
Угнетение дыхательного центра
Неврологическое заболевание (например, ствола мозга, поражение верхнего шейного отдела спинного мозга)
Препараты (например, наркотики, седативные, барбитураты, ингаляционные анестетики)
Токсемия
Сердечно-легочная остановка (распространенная)
Нервно-мышечные дефекты
Миастения гравис, столбняк, ботулизм, полирадикулоневрит, полиомиозит, тиковый паралич, гипокалиемический периодический паралич у бурмесских кошек, гипокалиемическая миопатия у кошек
Лекарственные (сукцинилхолин, панкурониум, аминоклинозиды с анестетиками, органофосфаты)
Ограниченные дефекты
Диафрагмальная грыжа, пневмоторакс, плевральный выпот, гемоторакс, пиоторакс, травма грудной клетки, легочный фиброз
Легочное заболевание (менее частое)
Респираторный дистресс-синдром, пневмония, тяжелый отек легких, диффузное метастатическое заболевание, вдыхание дыма, легочная тромбоэмболия, хроническое обструктивное легочное заболевание, легочный механический вентиляционный фиброз
Недостаточная вентиляция

(По DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 267.)

гипоксии в сочетании с анестетиками). Респираторный ацидоз — следствие обструкции дыхательных путей, остановки сердца и дыхательного паралича. У этих пациентов неизбежно возникает гипоксия при дыхании комнатным воздухом. При вдыхании воздуха, обогащенного кислородом (т.е. анестезия), показатели P_{CO_2} бывают в норме или иногда повышаются.

Метаболический алкалоз. Метаболический алкалоз (т.е. повышенное pH и HCO_3^- с компенсаторным увеличением P_{CO_2}) вызывается потерей кислоты организмом или избытком щелочи (табл. 6.9). Потеря кислоты — результат рвоты желудочным соком, но причиной может быть также потеря Cl^- через почки, когда применяется фуросемид. Метаболический алкалоз развивается вследствие рвоты желудочным содержимым (особенно, но не исключительно вследствие обструкции желудочного оттока) или введением фуросемида. Добавление щелочи происходит при введении $NaHCO_3$, раствора Рингера, лактата или цитрата калия. Тем не менее здоровые почки выделяют введенную щелочь, и ятрогенный алкалоз редко происходит при отсутствии почечной дисфункции.

Респираторный алкалоз. Респираторный алкалоз (т.е. увеличенное pH, уменьшенное P_{CO_2} с компенсаторным уменьшением HCO_3^-) является следствием тахипноэ, которое уменьшает P_{CO_2} , и синонимичен «первичной гипокалиемии» (табл. 6.10). Он бывает в результате легочного заболевания, легочной тромбоэмболии, гипоксемии, прямого раздражения медуллярного дыхательного центра (например, грамотрицательный сепсис, заболевание печени, салицилаты, ксантины, заболевание центральной нервной системы, тепловой удар) и избыточной механической вентиляции. Необъяснимый дыхательный алкалоз свидетельствует о грамотрицательном сепсисе или боли. Легочный отек может вызывать респираторный алкалоз, метаболический ацидоз или респираторный ацидоз. Респираторный алкалоз встречается в период выз-

Причины тахипноэ,
приводящего к респираторному алкалозу

Гипоксия почти по любой причине

Сброс крови «справа налево», уменьшение $P_{I}O_2$ (например, проживание высоко над уровнем моря), застойная сердечная недостаточность, тяжелая анемия, легочное заболевание

Центральная нервная система (прямая стимуляция медуллярного дыхательного центра)

Заболевание ЦНС, болезнь печени, грамотрицательный сепсис, препараты (интоксикация салицилатами, ксантинами, например, аминофиллином), тепловой удар, страх, боль, лихорадка, гипертиреоз

Механическая вентиляция

(По DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 269.)

доровления при метаболическом ацидозе, поскольку гипервентиляция (компенсация метаболического ацидоза) сохраняется в течение 1–2 суток после коррекции ацидоза. У таких пациентов иногда бывает гипоксия. Респираторное заболевание вначале вызывает гипокапнию (т.е. тахипноэ в порядке повышения P_{O_2}), которая может смениться на гиперкапнию при ухудшении заболевания.

ОБЩАЯ УГЛЕКИСЛОТА ПРИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОМ АНАЛИЗЕ

В аэробных образцах T_{CO_2} синонимично HCO_3^-

Применение. При любом тяжелом системном патологическом процессе T_{CO_2} помогает определить, есть ли необходимость в анализе газов крови. Заболевания, при которых показаны исследования T_{CO_2} и газов крови, включают интоксикацию этиленгликолем или салицилатом, тяжелый диабетический кетоацидоз и тяжелую уремию.

Преимущество. T_{CO_2} помогает врачу определить, стоит ли делать анализ газов крови.

Недостатки. С использованием одного лишь T_{CO_2} нельзя точно определить метаболические и респираторные кислотно-щелочные нарушения. Высокое T_{CO_2} может быть следствием как метаболического алкалоза, так и компенсированного респираторного ацидоза, а низкое — как метаболического ацидоза, так и компенсированного респираторного алкалоза.

Лабораторные исследования. T_{CO_2} измеряют в сыворотке или плазме методами с использованием ферментов и сухих реагентов. Анализ сыворотки или плазмы предпочтительно проводить в пределах 15–20 минут после сбора. Образцы на льду в шприце, закрытом колпачком, при температуре 4 °C могут храниться до двух часов.

Таблица 6.9

Причины метаболического алкалоза

Рвота желудочным содержимым (частая и важная)
Диуретическая терапия (например, «диуретики петли», тиазиды) (важная)
Введение перорально бикарбоната натрия или других органических анионов (например, лактата, цитрата, глюконата, ацетата)
Гипералдренокортикоз (нечастая)
Постгиперкапния (редкая)
Первичный гиперальдостеронизм (редкая)

(По DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 249.)

Нормальные значения. Собаки и кошки от 17 до 23 ммоль/л.

Угрожающие значения. Показатель меньше 12 ммоль/л предполагает, но не подтверждает диагноз тяжелого метаболического ацидоза.

Артефакты. На показатели T_{CO_2} , определяемые с использованием сухих реагентов, гиперлипидемия не оказывает влияния. Ложное уменьшение T_{CO_2} бывает результатом задержки на несколько часов в обработке образца крови, недозаполнения пробирки при сборе крови, а также если объем гепаринового антикоагулянта составляет более 10% всего объема образца.

Препараты, способные изменить T_{CO_2} . Ацетазоламид и NH_4Cl вызывают метаболический ацидоз, редуцируя T_{CO_2} . Фуросемид, тиазид и бикарбонат натрия вызывают метаболический алкалоз, увеличивая T_{CO_2} .

Причины уменьшения T_{CO_2} . Концентрации T_{CO_2} уменьшаются при метаболическом ацидозе (наиболее частая причина) и компенсированном респираторном алкалозе. У животного с гипервентиляцией и уменьшенным T_{CO_2} обычно присутствует метаболический ацидоз, но может быть и компенсированный респираторный алкалоз. Анализ газов крови может потребоваться для точного определения присутствующей патологии. Сильно уменьшенное T_{CO_2} у пациента с выявленной причиной метаболического ацидоза (например, диабетический кетоацидоз) обычно предполагает метаболический ацидоз. T_{CO_2} , равное 12 ммоль/л или менее у пациента с недиагностируемым системным заболеванием является показанием для анализа газов крови с анионным промежутком или без него. При недоступности анализа газов крови врач должен установить корреляцию T_{CO_2} с клиническими данными и решить, есть ли показания для терапии $NaHCO_3$. Измерение сывороточной концентрации электролитов позволяет назначить оптимальную инфузионную терапию (т.е. нарушения, которые влияют на кислотно-щелочной баланс, часто вызывают аномалии электролитов).

Причины повышенного T_{CO_2} . Концентрации T_{CO_2} повышаются при метаболическом алкалозе (наиболее распространенный фактор) и компенсированном респираторном ацидозе. Следует измерить сывороточные концентрации натрия, калия и хлорида, поскольку гипохлоремия и гипокалиемия часто встречаются при метаболическом алкалозе. При выявлении эти изменения подлежат коррекции (т.е. введение 0,9-процентного $NaCl + KCl$), и следует провести диагностику основной причины (например, пилорическая обструкция).

АНИОННЫЙ ПРОМЕЖУТОК

Применение. Анионный промежуток иногда помогает дифференцировать причины метаболического ацидоза и внести ясность при смешанных кислотно-щелочных нарушениях. К метаболическому ацидозу с большим анионным промежутком обычно приводят кислоты, не содержащие хлоридов (например, молочная кислота, кетокислоты, салициловая кислота, метаболиты этиленгликоля, фосфаты, сульфаты). Метаболический ацидоз характеризуется нормальным анионным промежутком, имеет повышенные концентрации хлорида в плазме и называется «гиперхлоремический ацидоз». Анионный промежуток можно использовать при выявлении смешанных кислотно-щелочных нарушений (т.е. хроническая рвота, вызывающая метаболический алкалоз, плюс молочный ацидоз: pH могло быть нормальным, если бы потеря HCl желудком происходила в противовес аккумуляции молочной кислоты; увеличенный анионный промежуток говорит об осложнении органического ацидоза).

Преимущество. Требуется простое вычисление с использованием уже измеренных значений.

Недостаток. На анионный промежуток влияет несколько факторов, что является причиной трудностей при интерпретации.

Лабораторные исследования. Анионный промежуток вычисляют по формуле: $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$ или $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ в зависимости от предпочтений клинициста или лаборатории. Анионный промежуток и его составные значения выражаются в ммоль/л. Если у пациента тяжелая гипоальбуминемия, то анионный промежуток может не отражать предполагаемых результатов. На каждый 1 г/дл уменьшения сывороточного альбумина анионный промежуток уменьшается приблизительно на 2,4 ммоль/л.

Нормальные значения. Нормальный анионный промежуток, вычисленный по формуле $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$, составляет приблизительно 12–24 ммоль/л у собак и 13–27 ммоль/л у кошек.

Угрожающие значения. Сильно увеличенные значения свидетельствуют об острой интоксикации этиленгликолем и становятся поводом для тщательного исследования анамнеза пациента. Есть вероятность корреляции между увеличением анионного промежутка и смертностью тяжелобольных животных.

Причины уменьшенного анионного промежутка. Гипоальбуминемия, вероятно, является наиболее частой причиной уменьшения анионного про-

межутка. Множественная миелома IgG также относится к числу возможных факторов. Увеличение неизмеренных катионов (например, кальций, магний), ответственных за понижение анионного промежутка, имело бы, вероятно, летальные последствия. Лабораторные ошибки, приводящие к переоцениванию T_{CO_2} или Cl или недооцениванию натрия, могут артефактически уменьшить анионный промежуток. Однако его уменьшение редко имеет клиническое значение.

Причины нормохлоремического (увеличенный анионный промежуток) ацидоза. Наиболее распространенные причины увеличенного анионного промежутка у пациентов с ацидозом — молочный ацидоз, диабетический кетоацидоз, уремический ацидоз, интоксикация этиленгликолем и лабораторные погрешности.

Причины гиперхлоремического (нормальный анионный промежуток) ацидоза. Тяжелая острая диарея тонкого кишечника вызывает потерю HCO_3^- и дает гиперхлоремический ацидоз (нормальный анионный промежуток). Ингибиторы ангидазы углерода (например, ацетазоламид) задерживают проксимальную почечную тубулярную реабсорбцию HCO_3^- и дают самоограничивающийся гиперхлоремический метаболический ацидоз. Ацидоз вследствие введения NH_4Cl уменьшает HCO_3^- , но сывороточный Cl⁻ увеличивается, и анионный промежуток остается без изменений. Инфузия катионных аминокислот (например, лизина HCl, аргинина HCl) при полном парентеральном питании может вызвать гиперхлоремический метаболический ацидоз, поскольку при выработке мочевины выделяются H⁺ ионы. При хроническом респираторном алкалозе уменьшается почечная экскреция кислоты с последующим редуцированием в плазме HCO_3^- и увеличением Cl⁻. При удалении стимула гипервентиляции и увеличении T_{CO_2} происходит уменьшение pH, поскольку почкам требуется один-три дня для увеличения экскреции кислоты и плазменного содержания HCO_3^- . Этот транзитный феномен называется *постгипокапническим метаболическим ацидозом* и связан с гиперхлоремией. Ацидоз разбавления происходит при увеличении внеклеточного объема хлоридо-содержащего раствора без содержания щелочи (например, 0,9-процентного NaCl). Высокое содержание Cl⁻ в физиологическом солевом растворе (т. е. 154 ммоль/л) и хорошая рассасываемость Cl⁻ в почечных канальцах способствует уменьшению HCO_3^- в плазме и гиперхлоремии. RTA является редким заболеванием, характеризующимся гиперхлоремическим метаболическим ацидозом вследствие уменьшения реабсорбции HCO_3^- (RTA 11 типа) или нарушения экскреции кислоты (RTA 1 типа).

Другие факторы увеличения анионного промежутка. Тяжелая дегидратация может увеличивать и сывороточную концентрацию альбумина, и анионный промежуток. Алкалемия слегка увеличивает анионный промежуток. Длительная выдержка сыворотки, особенно в незакрытых контейнерах, также может стать причиной увеличения анионного промежутка (частая ошибка, если анализ образца не проводился в течение суток после сбора).

ЛИТЕРАТУРА

- Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, et al: Comparison of fractional excretion and 24-hour urinary excretion of sodium and potassium in clinically normal cats and cats with induced chronic renal failure. *Am J Vet Res* 1991; 52:718–722.
- Alappan R, Perazella MA, Buller GK: Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 1996; 124:316–320.
- Atkins CE, Tyier R, Greenlee P: Clinical, biochemical, acid-base, and electrolyte abnormalities in cats after hypertonic sodium phosphate enema administration. *Am J Vet Res* 1985; 46:980–988.
- Brown SA, Duszka K, Boehmer J: Comparison of measured and calculated values for colloid osmotic pressure in hospitalized animals. *Am J Vet Res* 1994; 55:910–915.
- Degen M: Pseudohyperkalemia in Akitas. *JAVMA* 1987; 190:541–543.
- Dhein CR, Wardrop KJ: Hyperkalemia associated with potassium chloride administration in a cat. *JAVMA* 1995; 206:1565–1566.
- de Morais HSA: Chloride ion in small animal practice: The forgotten ion. *Vet Emerg Crit Care* 1992; 2:11–24.
- de Morais HSA, Chew DJ: Use and interpretation of serum and urine electrolytes. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1992; 7:262–274.
- DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1992.
- DiBartola SP, Buffington CA, Chew DJ, Sparks RA: Development of chronic renal failure in cats fed a commercial diet low in potassium. *JAVMA* 1993; 202:744–750.
- DiBartola SP, Johnson SE, Davenport DJ, et al: Clinicopathologic findings resembling hypoadrenocorticism in dogs with primary gastrointestinal disease. *JAVMA* 1985; 187:60.
- Dow SW, Fettman MJ, LeCouter RA, et al: Potassium depletion in cats: Renal and dietary influences. *JAVMA* 1987; 191:1569–1575.
- Glick MR, Ryder KW, Glick SJ: Interferographs: User's Guide to Interferences in Clinical Chemistry Instruments. 2nd ed. Indianapolis, Science Enterprises, 1991.
- Graves TK, Schall WD, Refsal K, et al: Basal and ACTH-stimulated plasma aldosterone concentrations are normal or increased in dogs with Tricburis-associated pseudohypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 1994; 8 (4):287–289.
- Hoskins JD, Turnwald GH, Kearney MT, et al: Quantitative urinalysis in kittens from four to thirty weeks after birth. *Am J Vet Res* 1991; 52:1295–1299.
- Ilkiw JE, Rose RJ, Martin ICA: A comparison of simultaneously collected arterial, mixed venous, jugular venous, and cephalic venous blood samples in assessment of blood gas and acid-base status in the dog. *J Vet Intern Med* 1991; 5:294–298.
- James KM, Polzin DJ, Osborn CA, et al: Effects of sample handling on total carbon dioxide concentrations in canine and feline serum and blood. *Am J Vet Res* 1997; 58:343–347.
- Kilborn SH, Bonnett BN, Pook HA: Comparison of three different methods of total carbon dioxide measurement. *Vet Clin Pathol* 1995; 24:22–24.

Мочевые расстройства

- **Дифференциация полиурии-полидипсии, дизурии и недержания**

Полиурия-полидипсия
Дизурия

- **Анализ мочи**

Цвет/мутность
Относительная плотность
рН мочи
Протеинурия
Суточное исследование белка в моче
Соотношение белка мочи к креатинину мочи
Глюкозурия
Кетонурия
Билирубинурия
Уробилиноген
Скрытая кровь
Гематурия
Нитритурия

Пиурия
Бактериурия
Другие клетки
Цилиндрурия
Кристаллурия

- **Тестирование водной депривации**
- **Тестирование реакции антидиуретического гормона**
- **Анурия-олигурия**
- **Азотемия-уремия**
- **Азот мочевины крови**
- **Креатинин**
- **Креатинин мочи**
- **Фракционная экскреция мочи**
- **Клиренс креатинина**
- **Фосфор**
- **Камни**

Анализ камней

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ПОЛИУРИИ-ПОЛИДИПСИИ, ДИЗУРИИ И НЕДЕРЖАНИЯ

Дифференцирование этих трех расстройств должно проводиться на ранней стадии диагностической работы посредством анамнеза или прямого наблюдения за мочеиспусканием. *Полиурия-полидипсия* (pu-rd) означает превышение нормы в выработке мочи и расходе воды. *Дизурия* — это затрудненное мочеиспускание, она подразумевает чрезмерно частое мочеиспускание с выделением небольшого или минимального количества мочи. Хозяева животных могут предполагать, что если увеличивается частота мочеиспускания, то это означает увеличение объема выделяемой мочи. Диагност должен установить, является ли количество мочи при каждом мочеиспускании большим, небольшим или неизвестным. Животные с полиурией-полидипсией и дизурией чувствуют сигналы к мочеиспусканию и не просыпаются в луже мочи, если не испытывают слишком большую слабость или очень сильную боль, чтобы встать. Пациенты с *недержанием* мочи могут просыпаться мокрыми, оставлять пятна мочи там, где спят, или испускать ее при ходьбе или беге.

Полиурия-полидипсия

Определенный анамнез и последовательно низкая относительная плотность мочи (< 1.030) свидетельствуют о pu-rd. Для подтверждения полидипсии требуется измерение общего потребления воды (включая воду в еде), как минимум, в течение суток (в норме прием воды составляет 20–70 мл/кг/день). Его лучше всего проводить на дому у клиента, поскольку некоторые животные с полиурией отказываются пить воду в клинике. Количественное определение выработки мочи является сложным исследованием при отсутствии специальной «метаболической клетки» (в норме — 20–45 мл/кг/день).

Pu-rd имеет много возможных причин (табл. 7.1). Анамнез и физический осмотр играют решающую роль при оценке состояния пациентов (рис. 7.1). Ятрогенные причины следует искать в анамнезе (например, диуретики, глюкокортикоиды, антиконвульсивные, корм, богатый солью и крайне бедный белком, избыточные тироидные дополнения). Аминогликозиды склонны приводить к полиурической острой почечной недостаточности. Глюкокортикоиды могут вызвать pu-rd даже при местном или ректальном введении. Пиометрию обычно

Причины полиурии-полидипсии (pu-pd) у собак и кошек

Причина	Примечание
Ятрогенные: препараты (например, диуретики, кортикостероиды, тироксин, противосудорожные, аминокликозиды или амфотерицин В); корм с высоким содержанием соли или крайне низким содержанием белка	Анамнез является информативным BUN должен быть низким в корме с низким содержанием белка
Почечное заболевание	Относительная плотность мочи должна постоянно быть 1.008–1.029 (собаки) Может быть азотемическим или неазотемическим При неазотемической почечной недостаточности используют клиренс креатинина для диагностики почечной дисфункции как причины Может быть гипостенурической При диагностике предпочитают экскреторную урографию, но ультразвуковое исследование также полезно
Инфекция верхних мочевых путей	Обычно неазотемический, гиперхлоремический ацидоз, глюкозурический и аминокислотурический
Синдром Фанкони	Гипергликемический
Сахарный диабет	<i>Заметьте:</i> у кошек есть склонность к стрессовой гипергликемии; сахар мочи, измеряемый одновременно, обычно (но не всегда) бывает отрицательным Гипостенурический при нормальном водном балансе (рис. 7.7)
Центральный несахарный диабет	Гипостенурический при нормальном водном балансе
Нефрогенный несахарный диабет	Может быть первичным (врожденным), идиопатическим или вторичным (пиелонефрит, гипернадпочечниковый синдром, гиперкальциемия, гипокалиемия, пиометра, простатическое нагноение, <i>E. Coli</i> – септицемия, гипопаратиреоидизм)
Гипернадпочечниковый синдром	Изостенурическая, гипостенурическая или концентрированная моча
Гипопаратиреоидизм	Частый фактор pu-pd у старых собак, редко у кошек
Гиперкальциемия	Pu-pd случается приблизительно у 20% пациентов; может походить на почечную недостаточность, но дифференцируется отсутствием стрессовой лейкограммы и наличием гиперкальциемии, несмотря на полиурию; для подтверждения необходим тест на реакцию АСТН
Печеночная недостаточность	Изостенурическая или гипостенурическая, азотемическая или неазотемическая Изостенурическая, гипостенурическая или концентрированная; может походить на гипернадпочечниковый синдром (гепатические ферменты увеличены), но могут также иметь нормальные ALT и SAP
Гипертиреоз	Преимущественно у старых кошек, но может быть ятрогенным из-за добавок
Гипонатриемия	Потеря натрия по любой причине
Постуретральная обструкция	Может вызвать изостенурию при значении < 120 ммоль/л Иногда бывает после устранения уретральной обструкции, которая привела к уремии
Гипокалиемия	Чтобы стать причиной полиурии, гипокалиемия должна быть устойчивой и тяжелой
Истинная полицитемия	Редко
Видимая психогенная полидипсия	Концентрированная моча как реакция на водную депривацию (рис. 7.8)
Акромегалия	Редко

АСТН — адренокортикотропный гормон; ALT — аланинаминотрансфераза; BUN — азот мочевины крови; SAP — сывороточная щелочная фосфатаза сыворотки.

предполагают, исходя из анамнеза (недавний estrus) или данных физического осмотра (увеличенная матка или влагалищные выделения). Если есть сомнения, то общий анализ крови и абдоминальное изображение обычно определяют нарушения (нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево и увеличенная матка). Потеря веса и pu-pd у кошки свидетельствует о гипотиреозе, почечной недостаточности или сахарном диабете (гипертиреоз редко встречается у собак). Увеличенная щитовидная железа должна пальпироваться. Почки у кошек обычно пальпируемы; следует оценить их размер и контур. Постолитурический диурез диагностируется из анамнеза (например, кот подвергся устранению уретральной обструкции). Pu-pd — самая распространенная причина у собак с повышенной функцией надпочечников. Физический ос-

мотр выявляет у больных отвислый живот, гепатомегалию, алопецию или сочетание этих данных. Такие собаки должны пройти тестирование функции надпочечников (гл. 8). Появление признаков катаракты говорит о сахарном диабете. Периферическая лимфаденопатия свидетельствует о лимфоме, вызывающей гиперкалиемию. Другие неоплазмы, например, аденосаркомы апокринной железы анальной пазухи, могут также вызывать гиперкальциемию.

Если причина не ясна, то следующий шаг — анализ мочи, общий анализ крови и биохимический профиль (рис. 7.1). Инфекции мочевых путей (UTIs) могут возникать вторично к гипернадпочечниковому или сахарному диабету, но почечная инфекция (бактериальный пиелонефрит) способна вызвать pu-pd. Нейтрофильный лейкоцитоз, азоте-

мию, цилиндры белых клеток крови (WBC), боли в почках или гипостенурию наблюдают при пиелонефрите. Тем не менее диагностика пиелонефрита может быть трудной. Предпочтительный диагностический метод — экскреторная урография, хотя аномалии также выявляются ультразвуковой эхографией, если можно получить изображение почечных лоханок. Иногда гипотетический диагноз можно сделать только при реакции на продолжительную антибиотикотерапию после отсутствия реакции на кратковременную терапию. Клинико-патологический скрининг часто выявляет изменения, указывающие причины *pu-рд*, например, почечная недостаточность, гипернадпочечников, печеночная недостаточность, гиперкальциемия, сахарный диабет (рис. 7.1). Сывороточное исследование тироксина всегда бывает показано старым кошкам (≥ 10 лет).

Многие собаки с гипернадпочечников при физическом осмотре обнаруживают явные «кушингоидные» симптомы (т.е., кожные поражения, большой живот, гепатомегалия). Общий анализ крови или профиль сывороточной биохимии не показывает постоянных изменений, но часто встречаются лимфопения, эозинофилия, увеличенная щелочная фосфатаза сыворотки (SAP), аланинаминотрансфераза (ALT), сывороточный холестерин или сочетание этих признаков. Примерно 40–50% собак с повышенной функцией надпочечников имеют *UTI*. Бактериурия часто является единственной аномалией в анализе мочи (гематурия или пиурия отсутствуют). Для отличия гипернадпочечников от первичного заболевания печени могут потребоваться тесты на функции надпочечников (гл. 8) или биопсия печени.

Почечная недостаточность, гиперкальциемическая нефропатия и гипоаденокортикоз похожи друг на друга. Первые два нарушения обычно дают *pu-рд*, тогда как последний вызывает их только у 15–25% больных собак. Каждое из них может иметь азотемию в разной степени, уменьшенную почечную концентрирующую способность (например, относительная плотность — 1.012–1.029), а также гиперкальциемию (у 10–15% собак при почечной недостаточности и у 30% — с гипоаденокортикозом). У большинства пациентов со сниженной функцией надпочечников сывороточное соотношение $\text{Na}:\text{K}$ бывает 27:1 или меньше, если присутствует гипонатриемия, гиперкалиемия, или и то, и другое. В классическом варианте стрессовая лейкограмма отсутствует, несмотря на болезнь. Для подтверждения диагноза требуется тест стимуляции адренокортикотропного гормона (гл. 8), поскольку другие нарушения могут вызывать подобные изменения. У многих пациентов с азотемической почечной недостаточностью бывает гиперфосфатемия и только легкая гиперкальцие-

мия (< 13 мг/дл), тогда как у большинства животных с гиперкальциемией непочечного происхождения фосфатемия отсутствует или может быть легкая гипофосфатемия и в то же время выраженная гиперкальциемия. Тем не менее бывает трудно определить, является ли гиперкальциемия причиной или следствием почечной недостаточности, если она устойчивая и привела к повреждению почек и гиперфосфатемии (особенно при легкой гиперкальциемии — 11,5–14,0 мг/мл). Таких пациентов необходимо тщательно обследовать на неоплазию и может потребоваться измерение концентраций ионизированного кальция и паратиреоидного гормона (гл. 8). Большинство собак с гипоаденокортикозом и первичной почечной недостаточностью имеют нормальный или пониженный ионизированный кальций, тогда как у животных с первичными гиперкальциемическими нарушениями (гиперпаратиреоз и гиперкальциемия злокачественного процесса) его концентрация повышена.

Если есть неуверенность в правильной постановке диагноза, то требуется более экстенсивное исследование (рис. 7.1). У некоторых собак с почечной недостаточностью бывает полиурия вследствие потери функционального числа нефронов (может происходить при 67% редуцирования функции почек), но сохраняется достаточная скорость клубочковой фильтрации (GFR), чтобы избежать азотемии (которая требует 75% редуцирования GFR). Тест клиренса креатинина является инвазивным способом выявления таких пациентов. При отсутствии азотемии у пациента пользу могут принести тесты на водную депривацию и реакцию антидиуретического гормона (ADH). Исключение других причин также позволяет обоснованный пробный диагноз. *Заметьте:* почечная недостаточность обычно дает относительную плотность мочи — от 1.008 до 1.020, но изредка у собак при этом заболевании может быть гипостенурия (1.006–1.007); у некоторых кошек относительная плотность мочи бывает 1.035 или более, и у ряда собак с 67-процентным редуцированием почечной функции она составляет 1.027.

Устойчивая гипостенурия свидетельствует о несахарном диабете, хотя есть также возможность гипернадпочечников, печеночной недостаточности и психогенной полидипсии. Могут быть показаны тестирования функций надпочечников и печени, на водную депривацию/реакцию ADH или все вместе. Тестирование на гипогидратацию нецелесообразно до проведения общего анализа крови, анализа мочи и биохимического профиля. Более распространенными являются другие причины *pu-рд*, но, что важнее всего, таким животным может быть причинен вред ятрогенной дегидратацией.



Дизурия

Изменения в поведении, связанные с мочеиспусканием (кроме полиурии), обычно говорят о нарушениях в мочевом пузыре, уретре или и том, и другом (рис. 7.2). Раздражение или воспалительный процесс (септический или несептический), не препятствующие току мочи, обычно приводят к более частому мочеиспусканию небольшими количествами, возможно, с видимым дискомфортом (дизурия). Уретральная обструкция заставляет животных делать многократные опорожняющие усилия, которые или непродуктивны (полная непроходимость), или продуктивны до некоторой степени, но не приводят к опорожнению пузыря (частичная обструкция). У некоторых животных с уретральной обструкцией бывает недержание мочи. Такое парадоксальное недержание происходит при форсировании прохождения накопленной мочой препятствия, выраженного заметно увеличенным интравезикулярным давлением.

Мочевую обструкцию необходимо выявить как можно быстрее, поскольку за 48–72 часа полной уретральной обструкции происходят уремия, гиперкалиемия и смерть, а при хронической частичной уретральной или мочеточниковой обструкции — тяжелые структурные поражения. Следствие уретральной или тригональной обструкции — увеличенный, распухший мочевой пузырь. Частичную обструкцию труднее распознать; тем не менее диагностическими обычно бывают наблюдение за мочеиспусканием и оценка резидуального объема мочи в пузыре после мочеиспускания (т.е. пальпация, ультразвуковое исследование или катетеризация). Важно пальпировать уретру у собак, а простату — у самцов. Наиболее распространены механические обструкции, которые могут быть интралюминальными (например, уролиты, уретральные бляшки, неоплазмы) или экстралюминальные (например, вследствие смещения, вызванного ущемлением мочевого пузыря при перинеальной грыже, стриктур, воспаления или отека уретры, тяжелых простатических заболеваний). В этих случаях диагностическим и терапевтическим целям может служить введение мочевого катетера.

Даже если мочевой катетер проходит с легкостью, необходимо выполнить уретроцистограмму с растяжением мочевого пузыря для исключения анатомической обструкции, поскольку мочевой катетер в зависимости от своего размера, размера уретры и характера обструкции может пройти мимо обструкции. Мышечная дисфункция детрузора и функциональная уретральная обструкция (диссинергия детрузор-сфинктера) являются нервно-мышечными факторами неспособности к мочеиспусканию. Мышечная дисфункция детрузора обычно происходит вторично к продолжительному

перерастяжению мочевого пузыря, уретральной обструкции или неврологическим заболеваниям. Диссинергия детрузор-сфинктера диагностируется только после исключения анатомических причин обструкции. При функциональной обструкции неврологическое обследование обычно выявляет какие-либо нарушения, однако они могут быть и незаметными.

Большинство собак с дизурией при отсутствии обструкции страдают воспалением нижнего отдела мочевых путей, причиной которого часто бывает УТИ. Ее выявляют посредством обнаружения бактериурии, часто с гематурией, протеинурией и пиурией. Посев мочи — определяющий тест (*подраздел «Бактериурия»*). При отсутствии признаков УТИ или если нет предполагаемой реакции инфекции на терапию, то следует рассмотреть возможность образования камней, неоплазии, последствий циклофосамидной терапии и, редко, появления паразитов мочевого пузыря.

Кошки с дизурией/несоответствующим мочеиспусканием особенно часто страдают УТИ в возрасте старше 10 лет. Более молодые кошки с дизурией (от двух до шести лет) обычно имеют идиопатический стерильный цистит (урологический синдром кошек, интерстициальный цистит кошек, идиопатический цистит кошек). Но для этого диагноза требуется анализ мочи. У кошек со стерильным циститом обычно бывает чистая гематурия или с небольшой пиурией. Второй по частоте фактор этих симптомов — уролитиаз. Идиопатический стерильный цистит обычно разрешается спонтанно в пределах недели. Если он продолжается, необходимо провести рентгенографию или ультразвук мочевого пузыря, либо и то и другое вместе.

При лечении хирургическим путем нижних отделов мочевых путей вначале необходимо сделать биопсию мочевого пузыря, а у самцов собак и простаты вне зависимости от ее здорового или неопластического внешнего вида. Аномалии мочевого пузыря часто происходят без крупных поражений, тогда как полипозный цистит может имитировать злокачественный процесс.

АНАЛИЗ МОЧИ

Применение. Анализ мочи является частью полной оценки состояния животного, особенно больных. Он играет важную роль у пациентов с проблемами мочевых путей.

Преимущества: легкий в выполнении и недорогой, дает важную информацию о различных системных заболеваниях.

Лабораторные исследования. Мочу предпочтительно получают посредством цистоцентеза. Исключение представляют пациенты с легкой гематурией, у которых собирают мочу при мочеис-

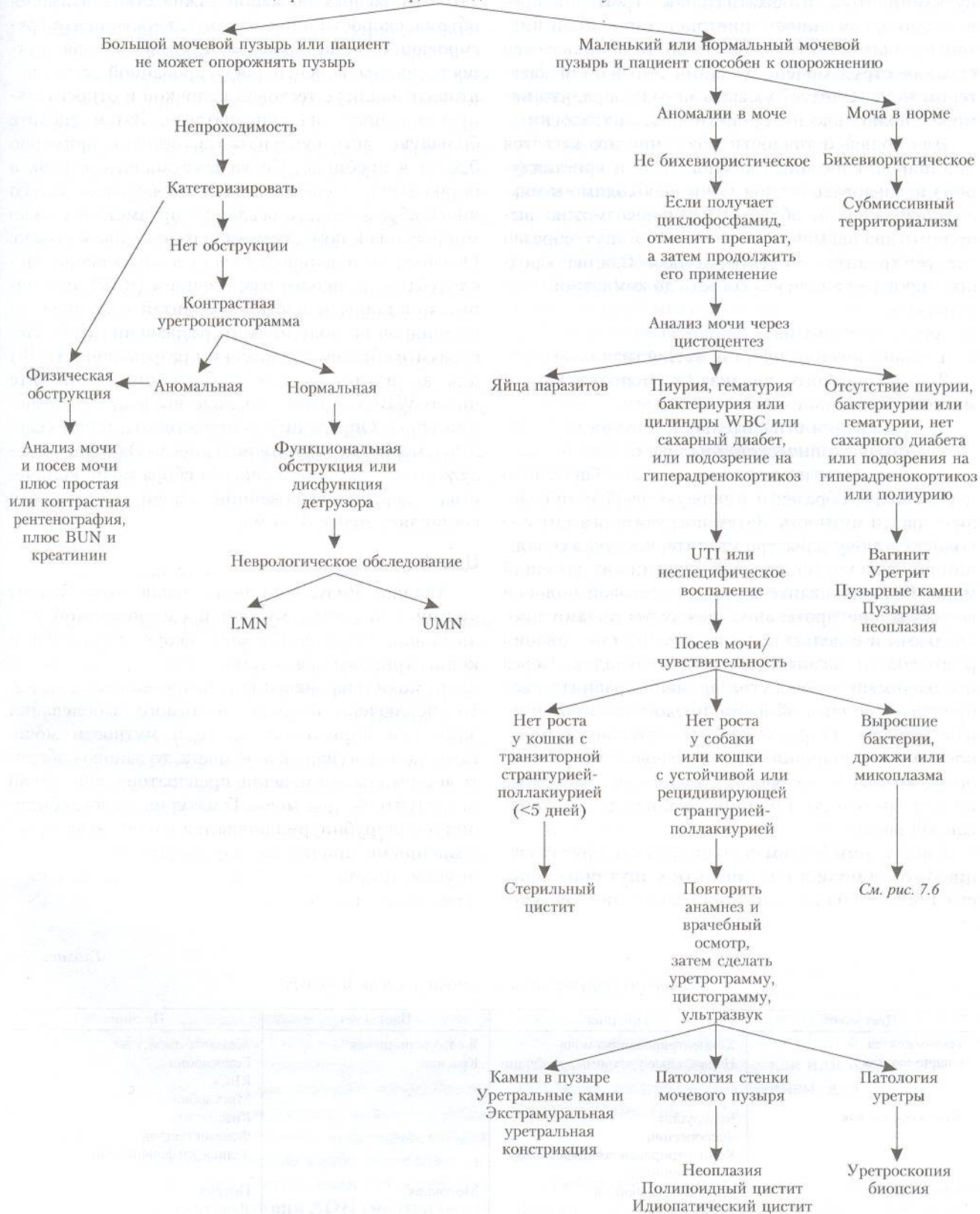


Рис. 7.2. Диагностический подход к определению дизурии у собак и кошек.

BUN — азот мочевины крови; LMN — нижний мотонейрон; UMN — верхний мотонейрон; UTI — инфекция мочевых путей; WBC — белые клетки крови.

указания, чтобы избежать ятрогенное кровотечение, связанное с цистоцентезом. Если цистоцентез выполнить невозможно, то используется средняя струя мочеиспускания или взятая катетером моча. Следует указать метод сбора, что поможет правильно интерпретировать патологии.

Для большей точности (особенно это касается цилиндров, клеточных компонентов и кристаллурии) исследовать осадок мочи необходимо в максимально свежем образце. Если невозможно выполнить анализ мочи в пределах 30 минут, образец следует хранить при температуре 4 °C, а непосредственно перед анализом согреть до комнатной температуры.

Анализ состоит из:

- 1 — определения цвета и мутности;
- 2 — химического анализа с использованием многотестовых полосок;
- 4 — измерения относительной плотности;
- 5 — микроскопического анализа осадка.

Все эти этапы играют важную роль. Тщательно перемешайте образец и в первую очередь определите цвет и мутность. Затем погрузите реагентную полоску в мочу и быстро удалите, постучав ее концом по краю контейнера для удаления избыточной мочи. Придерживайтесь уровня тестовой полоски во избежание протекания между тестовыми прокладками и с целью предотвращения смешивания реагентов от разных тестовых прокладок. Через необходимый промежуток времени сравните цвет прокладок со шкалой цвета, предоставленной производителем. Определите относительную плотность мочи с использованием рефрактометра, точность которого следует периодически проверять, получая результат 1.000 при анализе дистиллированной воды.

Следующим шагом является центрифугирование 3–5 мл мочи в течение пяти минут при скорости 1 500–2 000 об/мин. Для сравнения резуль-

татов от разных образцов важна стандартизация объема, скорости и продолжительности центрифугирования. Если кровь или чрезвычайная мутность видны в нецентрифугированной моче, повторите анализ с тестовой палочкой и относительную плотность на супернатанте. Затем сцедите большую часть супернатанта, оставив примерно 0,5 мл в пробирке. Снова восстановите осадок в остающемся супернатанте. Перенесите каплю вновь образованного осадка на предметное стекло микроскопа и поместите на него покровное стекло. Ослабьте интенсивность света в микроскопе. Исследуйте под низким разрешением ($\times 10$) цилиндры, кристаллы и клетки. Сосчитайте количество цилиндров на поле низкого разрешения (lpf). Исследуйте образец под высоким разрешением ($\times 40$) для выявления клеток и бактерий. Сосчитайте число WBCs и RBCs на поле высокого разрешения (hpf). Определите количество бактерий (следы, умеренное, многочисленное). Запишите результаты с указанием способа сбора мочи, количества центрифугированной мочи, если оно составляет менее 3–5 мл.

Цвет/мутность

Анализ. Визуально нормальная моча бывает чистой или слегка мутной и светло-желтой или янтарной. Разведенная моча скорее бесцветна, а концентрированная — темно-желтая. Различные цвета мочи и их значения перечислены в табл. 7.2. Не исключено наличие значимого заболевания даже при нормальных цвете и мутности мочи. Если замечено нарушение цвета, то заново соберите анамнез на применение препаратов и тщательно исследуйте осадок мочи. Гематурия, гемоглобинурия и билирубинурия являются наиболее распространенными причинами нарушения цвета мочи, а пиурия, гематурия, кристаллурия и липидурия — повышенной мутности.

Таблица 7.2

Причины нарушения цвета мочи у собак и кошек

Цвет мочи	Причина	Цвет мочи	Причина
Темно-желтая Бледно-желтая	Концентрированная моча Нормальные урохромы, уробилин	Желто-коричневая Красная	Желчные пигменты Гемоглобин RBCs Миоглобин Красители Феназопиридин Фенолсульфонфталеин
Желто-оранжевая	Билирубин Флюоресцин Концентрированная моча Феназопиридин	Молочная Бесцветная	Пиурия Липидурия Кристаллы фосфатов Разжижение
Зелено-синяя	Метиленовый синий Дитиазанин Биливердин		
Коричнево-черная	Желчные пигменты Миоглобин Метгемоглобин		

RBCs — красные клетки крови.

От
Д
плот
ческ
дист
кото
зыва
резу
но е
тест
плот
Н
ност
и ле
норм
ей. С
лена
для
гидр
ей п
имет
1.035
У
А
резу
мочи
урети
дени
пол
белко
люра
рани
следе
средс
1.040
мочи б
осмоти
сительн
инфузи
Прич
мочи.
ся гип
том, что
ние гло
статочн
с почеч
постену
свидете
несахар
воды (п
ADH (н
ре меду
может б

Относительная плотность

Лабораторные исследования. Относительную плотность определяют рефрактометром. Периодически надо проверять его калибровку, при этом дистиллированная вода дает показатель 1.000. Некоторые тестовые полоски имеют прокладку, указывающую относительную плотность; однако эти результаты часто оказываются неточными, особенно если удельный вес больше 1.025. Использовать тестовые прокладки для оценки относительной плотности мочи не рекомендуется.

Нормальные значения. Относительная плотность бывает различной у здоровых кошек и собак, и любой случайный этот показатель может быть нормальным у животных с нормальной гидратацией. Относительная плотность менее 1.020 обусловлена очевидной полиурией. Это значение важно для оценки почечной функции у животных с дегидратацией. Моча у собаки с явной дегидратацией и нормальной почечной функцией должна иметь удельный вес более 1.030, а у кошки — более 1.035.

Угрожающие значения. Нет.

Артефакты: препараты, способные изменить результаты. Низкая относительная плотность мочи может быть вызвана глюкокортикоидами, диуретиками, антиконвульсантами, избыточным введением тиреотропного гормона, постоянным использованием корма с крайне низким содержанием белков или высоким содержанием соли, метоксифлюраном, аминогликозидами и инфузионной терапией. Повышенная относительная плотность — следствие использования рентгеноконтрастных средств, если до их введения она составляла менее 1.040 (если до введения относительная плотность мочи была >1.040 , то она может уменьшиться из-за осмотических диуретиков). *Важно получить относительную плотность мочи до лечения, особенно инфузионной или диуретикотерапии.*

Причины изменения относительной плотности мочи. Моча с показателем 1.007 или менее считается гипостенурической. Гипостенурия говорит о том, что почечная функция способна на разбавление гломерулярного фильтрата и почечная недостаточность отсутствует; однако некоторые собаки с почечной недостаточностью слабо выделяют гипостенурическую мочу. Устойчивая гипостенурия свидетельствует об отсутствии АДН (центральный несахарный диабет), избыточном потреблении воды (первичная полидипсия), резистентности к АДН (нефрогенный несахарный диабет) или потере медулярного тонуса. Первичная полидипсия может быть следствием гипертиреоза, гиперкаль-

циемии, гипокалиемии или печеночной недостаточности, либо носит «психогенный» характер. Резистентность к АДН возникает из-за вторичного нефрогенного несахарного диабета (например, гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, гипокалиемия, пиелонефрит, пиометра, септицемия *Escherichia coli* или гипопаратиреоз). Первичный нефрогенный несахарный диабет является редким результатом врожденного отсутствия восприимчивости рецептора АДН. Увеличенная нагрузка растворенным веществом (например, глюкозурия, постуретральная обструкция, увеличенный солевой прием) может также вызвать полиурию, как и уменьшенный медулярный тонус (например, печеночная недостаточность, пища с крайне низким содержанием белка, гипонатриемия, хроническая диуретикотерапия).

Моча с относительной плотностью 1.008–1.012 является изостенурической. Это означает, что почки не изменяют концентрацию гломерулярного фильтрата. Моча с относительной плотностью 1.013–1.029 у собак или 1.013–1.034 у кошек является концентрированной, но этого недостаточно для подтверждения соответствия тубулярной функции почек.

Моча с относительной плотностью более 1.030 (собаки) демонстрирует концентрирующую способность, что свидетельствует об адекватной почечной функции по сохранению нормального гомеостаза. И все же, пациент с относительной плотностью мочи более 1.030 может страдать многими заболеваниями, вызывающими pu - pd (например, гиперпаратиреоз, печеночная недостаточность или гипертиреоз), а также почечное гломерулярное заболевание.

Единственный диапазон относительной плотности — 1.007–1.030 у собак и 1.007–1.035 у кошек — не означает почечной тубулярной дисфункции или pu - pd , если у пациентов нет клинически выраженной дегидратации или азотемии. Когда это присутствует, подобная относительная плотность служит отражением аномальной почечной тубулярной функции. Однако необходимо подтверждение проблем с концентрированием мочи: тест водной депривации способен в этом помочь. Постоянно гипостенурическая или изостенурическая моча является показанием для дальнейшего тестирования (рис. 7.1).

pH мочи

Лабораторные исследования. Анализ выполняется с тестовой полоской pH на мочевого реакгентной полоске. Приборы для измерения pH обладают большей точностью, но они дорогие.

Нормальные значения. Здоровые собаки и кошки могут иметь pH мочи 5.0–8.5.

Артефакты. Ложноповышенные: хранение образца мочи в открытом виде при комнатной температуре ведет к потере содержания CO_2 посредством детергентов или дезинфектантов.

Лекарственная терапия, способная изменить результаты. Сниженное pH мочи может быть следствием мочевых подкислителей, таких как метионин, манделят, фосфатные соли, хлорид аммония, а повышенное — результатом применения ацетазоламида, бикарбоната и цитрата калия.

Причины кислой и щелочной мочи. Любое pH мочи может быть нормальным. Это значение является грубым показателем кислотно-основного баланса и не является надежным показателем для pH крови (например, пациент со рвотой и вторичной гипохлоремией может иметь ацидурию несмотря на системный алкалоз вследствие того, что бикарбонат сохраняется как анион). К причинам кислой мочи относят прием мяса, респираторный и метаболический ацидоз, тяжелая рвота с истощением хлорида, тяжелая диарея, голодание, пирексия и введение мочевых окислителей. Причины щелочной мочи — недавнее принятие пищи (постпрандиальная щелочная волна), прием внутрь щелочей (например, бикарбоната или цитрата), UTI с уреазопродуцирующими бактериями (обычно *Staphylococcus*, *Proteus* spp), почечный тубулярный ацидоз, корм, обогащенный овощами и кашами, а также метаболический и респираторный алкалоз.

Устойчивая щелочная моча является показанием для полного анализа мочи и ее посева. При отсутствии в анамнезе, анализе и посеве мочи причин для щелочной мочи можно рассмотреть вероятность дистального почечного тубулярного ацидоза (RTA), хотя это бывает редко. Как дистальный, так и проксимальный RTA вызывают гиперхлоремический метаболический ацидоз с нормальным анионным промежутком и часто дают гипокалиемию (гл. 6).

Протеинурия

Лабораторные исследования. Обычно выполняется качественными тестами, такими как мочевая реагентная полоска (тестовая полоска) или посредством преципитации (сульфосалициловая кислота или азотная кислота). Тестовая полоска обладает большей чувствительностью к альбумину, чем к глобулинам. Спектрофотометрический анализ более точный (рассматривается в подразделе «Соотношение белка мочи к креатинину мочи»).

Протеинурию необходимо интерпретировать в свете относительной плотности мочи. Поскольку

скрининговые тесты относятся к категории качественных, то для получения одного и того же результата в разбавленной моче должно быть потенциально больше белка, чем в концентрированной (например, реакция следов при относительной плотности 1.010 означает большую потерю белка в моче, чем при той же реакции следов с относительной плотностью 1.030).

Миеломы, продуцирующие свободные легкие цепи антител (белок Бенс-Джонса), не вызывают положительной реакции тестовой полоски, но дают положительный результат при преципитационном тестировании. Таким пациентам показан протеиновый электрофорез, когда большая часть белка мочи является моноклональным спайком в бета- или гамма областях.

Нормальные значения. Реакция следов или 1+ считается нормальной при относительной плотности более 1.035. Любое количество белка потенциально аномальное при относительной плотности менее 1.035. Эти значения лишь приблизительные тесты настолько чувствительны, что количество протеина, потерянного в моче при реакции 4+, может широко колебаться у разных животных. Чтобы точнее определить тяжесть белковых потерь требуются более количественные тесты (подраздел «Уточное исследование белка в моче» и «Соотношение белка мочи к креатинину мочи»).

Угрожающие значения. Нет.

Таблица 7.3

Некоторые потенциально нефротоксичные препараты*

Аминогликозидные антибиотики, такие как неомицин, канамицин, гентамицин, амикацин и тобрамицин (<i>важно</i>)
Амфотерицин В (<i>важно</i>)
Мышьяк
Цефалотин (<i>нечасто</i>)
Цисплатин (<i>важно</i>)
Циклофосфамид (нефротоксичность бывает редко; чаще — стерильный цистит)
Декстран (низкий молекулярный вес)
Этиленгликоль (<i>важно</i>)
Фуросемид (<i>не распространено</i>)
Тяжелые металлы (золото, свинец, ртуть)
Нестероидные противовоспалительные препараты, такие как аспирин, ибупрофен (<i>важно</i> при предшествующем почечном заболевании или гипотензии)
Полимиксин В (<i>важно</i>)
Рентгеноконтрастные вещества (<i>важно</i> при предшествующей азотемии и дегидратации)
Сульфонамиды (<i>нечасто</i> при использовании более растворимых сульфонамидов)
Тетрациклины (<i>нечасто</i>)
Таллий
Тиазиды (<i>нечасто</i>)
Ванкомицин (<i>нечасто</i>)
Цинк

* Не все из этих препаратов дают нефротоксичность с высокой степенью достоверности. Препараты, признанные наиболее опасными, помечены «важно».

Прекратить использование нефротоксичных препаратов (см. табл. 7.3, особенно препараты с пометкой «важно»). Если протеинурия явно незначительна (от следов до 1+ при удельном весе > 1.035), то остановитесь. В другом случае продолжайте

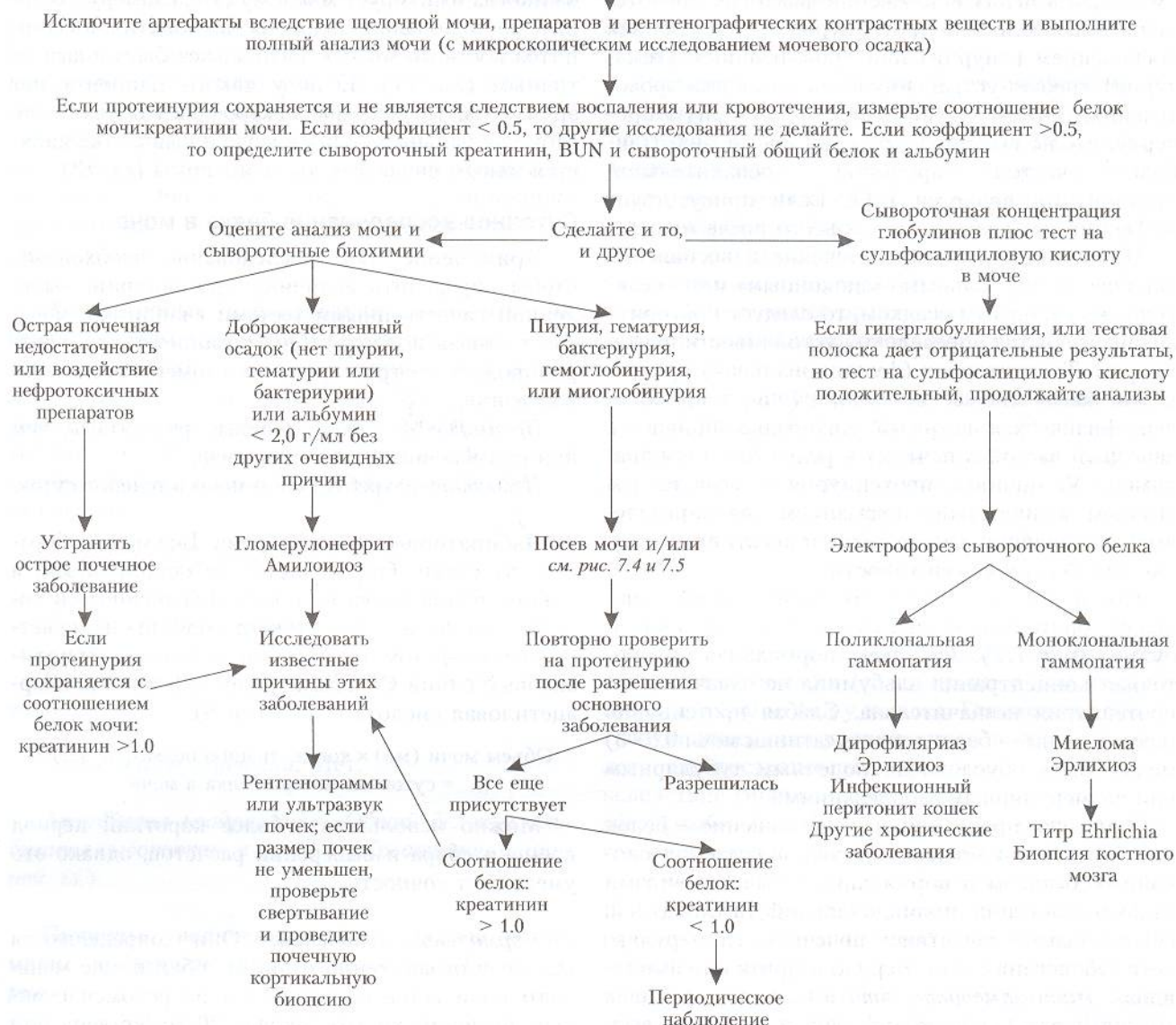


Рис. 7.3. Методы диагностики протеинурии у собак и кошек.
BUN — азот мочевины крови.

Артефакты. Ложное уменьшение (сульфосалициловая кислота) — сильно щелочная моча. Ложное уменьшение (тестовая полоска) — наличие белков Бенс-Джонс. Ложное увеличение (сульфосалициловая кислота) — рентгеноконтрастные средства. Ложное увеличение (тестовая полоска) — феназопиридин, хлоргексидин, промокание тестовой прокладки при хранении, продолжительный контакт тестовой прокладки с избыточными количествами мочи или сильно щелочной мочи (тестовая полоска, $\text{pH} \geq 9$).

Лекарственная терапия, способная вызвать протеинурию. Любой препарат, приводящий к тубулярному или гломерулярному поражению почек, может вызвать протеинурию (табл. 7.3).

Причины протеинурии. Необходимо сперва решить степень значимости протеинурии, определив относительную плотность мочи (рис. 7.3). Если протеинурия не обладает значимостью, ее можно проигнорировать при условии, что пациент не получает нефротоксичные препараты (например, аминогликозиды). Такие препараты следует прекращать давать вне зависимости от величины протеинурии, поскольку ее легкая степень может быть ранним признаком нефротоксичности и надвигающейся острой почечной недостаточности. Аминогликозидная нефротоксичность обычно вызывает протеинурию или другие изменения в анализе мочи (например, изостенурия, глюкозурия или цилиндрурия), предшествующие азотемии.

Если протеинурия носит патологический характер, то выполняют анализ мочи с исследованием осадка в целях исключения факторов кровотечения и воспаления. Протеинурия, обусловленная воспалением (пиурия) или кровотечением (гематурия), требует устранения воспаления или кровотечения. Затем следует провести повторную проверку, чтобы выяснить сохранилась ли она. Наиболее частой причиной воспалительной протеинурии является UTI. Если присутствует инфекция, то необходимо провести посев мочи.

При условии, что кровотечение и воспаление исключены нормальным («спокойным» или «неактивным») мочевым осадком, то следует повторить анализ мочи для определения устойчивости протеинурии. Транзиторная (функциональная) протеинурия имеет множество причин (например, большая физическая нагрузка, лихорадка, припадки, венозный застой в почках) и редко является значимой. Устойчивая протеинурия с неактивным осадком мочи служит показанием для определения соотношения в моче белка и креатинина с целью выяснения ее серьезности.

При патологической протеинурии показан анализ сывороточных концентраций альбумина и глобулина (рис. 7.3). *Заметьте:* нормальная сывороточная концентрация альбумина не означает, что протеинурия незначительна. Слабая протеинурия (соотношение — белок мочи:креатинин мочи 0.6—3) может быть обусловлена почечным тубулярным или гломерулярным заболеваниями.

Заметная протеинурия (соотношение — белок мочи:креатинин мочи > 3), сопровождаемая спокойным осадком и нормальными сывороточными глобулинами или поликлональной гаммопатией, обычно бывает следствием почечного гломерулярного заболевания — гломерулонефрита или амилоидоза. *Надо заметить, что* амилоидоз у кошек обычно поражает мозговой слой и может не вызывать протеинурию. Необходимо исследовать причины гломерулонефропатии. Это могут быть хроническое паразитарное заболевание, такое как дирофиляриаз; иммунные заболевания — как системная красная волчанка; хронические инфекционные заболевания — боррелиоз, вирус лейкоза кошек, вирус иммунодефицита кошек, эрлихиоз; другие хронические воспалительные заболевания, неоплазия, а также гипераденокортикоз. Если основная причина не определена или протеинурия сохраняется, несмотря на лечение выявленного заболевания, то можно выполнить почечную кортикальную биопсию, чтобы определить наличие гломерулонефрита или амилоидоза.

Протеинурия, выявленная тестированием преципитации, но не тестовой полоской, или протеинурия, связанная с моноклональной гаммопатией, может быть следствием белков Бенс-Джонса. Тог-

да потребуется исследование на остеолитические или лимфопролиферативные поражения. Эрлихиоз иногда имитирует миелому (т.е. гломерулонефрит, моноклональноподобная гаммопатия, плазмочитоз костного мозга). Титр может быть диагностическим (гл. 15). Если у такого пациента нет эрлихиоза, то показан электрофорез белка мочи. Моноклональный спайк в моче и сыворотке является явным свидетельством миеломы (гл. 12).

Суточное исследование белка в моче

Применение. Это исследование необходимо, чтобы определить величину протеинурии, выявленной качественными тестами (например, мочевая тестовая полоска). Она помогает также контролировать прогрессирование гломерулярного заболевания.

Преимущество: более точные результаты, чем при применении тестовых полосок.

Недостатки: требует сбор мочи в течение суток.

Лабораторные исследования. Вся моча собирается за сутки. Определяется ее общий объем, а концентрация белка на пробу сохраненного и хорошо перемешанного суточного образца измеряется спектрофотометрическими методами (бриллиантовый синий Coomassie ponceau S или трихлоруксусная кислота — ponceau S).

$$\text{Объем мочи (мл)} \times \text{концентрацию белка (мг/мл)} = \\ = \text{суточная потеря белка в моче}$$

Можно использовать более короткий период времени сбора и выверения расчетов, однако это уменьшает точность.

Нормальные значения. Они определяются только у ограниченного числа собак и еще меньшего количества кошек. Одни из рекомендованных значений нормы таковы: 20 мг/кг/день или меньше для собак и 10 мг/кг/день или меньше для кошек.

Угрожающие значения. Не выявлены.

Артефакты (раздел по общему белку в гл. 12). Недостаточный сбор мочи может привести к значительной ошибке.

Причины увеличенной потери белка в моче (подраздел «Протеинурия»).

Соотношение белка мочи к креатинин мочи

Применение. Такое соотношение помогает определить приблизительную величину и, следовательно, значимость протеинурии.

Преимущества: более точная методика, чем тестовая полоска; требует единственного, выбранного

наугад, образца мочи; результат составляет хорошую корреляцию с суточными исследованиями.

Недостатки: необходимо выполнить полный анализ мочи на пробу того же самого образца, чтобы выявить кровотечение или воспаление, способное изменить результат. Колебания значений соотношения день ото дня у животных с гломерулярным заболеванием не изучались, поэтому оно не дает пользы в контроле за прогрессированием заболевания. Оно не информирует об источнике протеинурии, а дает лишь ее количественное определение.

Лабораторные исследования. Концентрации белка и креатинина мочи измеряются спектрофотометрически. Общий белок обычно определяется методами связывания красителя бриллиантового синего Coomassie brilliant blue G или трихлорацетилловой кислоты. Измерения первым методом бывают точнее, чем последним. Вычисляют следующее соотношение:

$$\frac{\text{Общий белок (мг/мл)}}{\text{Креатинин (мг/мл)}}$$

Соотношение более 1.0 является аномальным.

Нормальные значения. Собаки — менее 0.3; кошки — менее 0.6.

Угрожающие значения. Нет.

Артефакты (подразделы «Общий белок и альбумины сыворотки» в гл. 12 и «Креатинин» в данной гл.).

Причины увеличенного соотношения белок мочи: креатинин мочи (подраздел «Протеинурия»).

Глюкозурия

Лабораторные исследования. Используются тестовая прокладка на тестовой полоске или бумажная тестовая полоска (метод оксидазы глюкозы) или тест на редукцию веществ в моче (Clinitest).

Нормальные значения. Сахар в моче должен быть отрицательным при выполнении тестов у собак и кошек.

Угрожающие значения. Нет.

Артефакты. Ложное уменьшение происходит из-за хранившейся в холодильнике мочи, большого количества аскорбиновой кислоты, тетрациклина (из-за аскорбиновой кислоты в составе), низкого pH мочи и увеличенных концентраций солей в

моче (бумажная тестовая полоска). На ложное увеличение влияет перекись водорода, гипохлорит или обесцвечивание, а также неглюкозооксиляющее вещество в моче у кошек с уретральной обструкцией (указатель уровня).

Реакция Clinitest не является специфической на сахар. Ложному увеличению способствуют галактоза, пентоза, лактоза, фруктоза, салицилаты, пенициллины, некоторые цефалоспорины, рентгеноконтрастные вещества, а также большое количество аскорбиновой кислоты или сульфонамидов. Сильные положительные реакции могут при чтении давать низкие результаты, поскольку окончательный цвет менее оранжевый, чем цвет на протяжении реакции («проходящий» феномен).

Лекарственная терапия, способная вызвать глюкозурию. Это препараты, способные вызвать гипергликемию (гл. 18), внутривенная инфузия декстрозосодержащих растворов, а также некоторые нефротоксины, обуславливающие проксимальную почечную тубулярную дисфункцию (например, нефротоксичность аминогликозидов).

Причины глюкозурии. Обычно это превышение почечного порога для реабсорбции глюкозы вследствие гипергликемии (сахар крови > 180 мг/мл у собак и > 300 мг/мл у кошек). Глюкозурия всегда требует измерения уровня сахара в крови. Наиболее распространенным фактором глюкозурии вследствие гипергликемии является сахарный диабет (табл. 7.4). При нормальной концентрации сахара в крови следует провести повторную оценку мочи тестовой полоской и реакцией Clinitest. Если глюкозурия все же сохраняется, то это говорит о вероятности проксимальной почечной тубулярной дисфункции. Необходимо исследовать анамнез на нефротоксины, а также сделать анализ мочи, определить азот мочевины крови (BUN) и концентрацию сывороточного креатинина, чтобы выявить проксимальное почечное тубулярное заболевание. Иногда возникают множественные ту-

Таблица 7.4

Причины глюкозурии у собак и кошек

Концентрация сахара в крови, превышающая почечный порог	Сахарный диабет Стресс (особенно у кошек) Инфузия декстрозосодержащих жидкостей Гиперадренокортикоз (редко приводит к глюкозе > 180 мг/дл) Феохромоцитомы (редко)
Аномальная проксимальная почечная тубулярная функция	Токсичность аминогликозидов Острая почечная недостаточность Синдром Фанкони
Загрязнение	Первичная почечная глюкозурия Кровь в моче у пациента со слабой гипергликемией

улярные нарушения: у некоторых пород (например, басенджи) встречается синдром Фанкони, дающий глюкозурию вопреки нормогликемии, гиперхлоремический метаболический ацидоз, гиперфосфатурию и аминокацидурию.

Кетонурия

Лабораторные исследования. Обычно используют тестовую прокладку на мочевой тестовой полоске или таблетку (ацетест). Они определяют ацето-ацетат и ацетон, но не бета-гидроксibuтират (который является причиной ацидоза).

Нормальные значения. Моча должна давать отрицательные результаты на кетоны.

Угрожающие значения. Тяжесть кетоацидоза не обязательно составляет корреляцию со степенью кетонурии. Большие количества кетонов в моче плюс вялость и рвота являются сильными свидетельствами кетоацидоза и служат показаниями для немедленного измерения сахара в крови и оценки кислотно-щелочного статуса — определение общей углекислоты (T_{CO_2}) или анализ газов крови.

Артефакты. Ложно увеличенные: феназопиридин, димеркапрол, аспирин, каптоприл, месна, н-ацетил-цистеин, а также вальпроиновая кислота.

Лекарственная терапия, способная вызвать кетонурию. Стрептозотозин и интоксикация аспирином.

Причины кетонурии. Липолиз вырабатывает кетоны. Истощение, голодание и диабетический кетоацидоз относятся к наиболее распространенным причинам. При наличии кетонурии и глюкозурии велика вероятность сахарного диабета, который подтверждается измерением сахара в крови. Если у пациента кетонурия, глюкозурия и гипергликемия, то ставится диагноз сахарного диабета и показаны исследования сывороточного натрия, калия, фосфора и T_{CO_2} или анализ газов крови. Кетонурия без глюкозурии свидетельствует об избыточном липидном катаболизме и, как правило, пациенты с анорексией, но без диабета не подвергаются дальнейшим исследованиям.

Билирубинурия

Лабораторные исследования. Используются тестовая прокладка на мочевой тестовой полоске (диазо-метод) и иногда метод окисления (капельный тест Харрисона). Метод, когда применяется таблетка, может обладать большей чувствительностью, чем тестовая прокладка.

Нормальные значения. Собаки (особенно самцы) могут иметь билирубинурию в небольших количествах, если относительная плотность мочи равна или более 1.030. У кошек в норме не бывает билирубинурии.

Угрожающие значения. Нет.

Артефакты. Ложное уменьшение — продолжительное воздействие ультрафиолетового света или хранение образца при комнатной температуре на открытом воздухе (билирубин окисляется в биливердин, который не выявляется). Существенная гемоглобинурия также может вызывать ложно уменьшенные результаты посредством изменения цвета на тестовых полосках, который обуславливает билирубин. Ложное увеличение — большие количества фенотиазинов.

Лекарственная терапия, способная вызвать билирубинурию (в гл. 3 и 9 описание причин гемолитической анемии и желтухи).

Причины билирубинурии. Билирубин необходимо конъюгировать для выделения в мочу. В основном за это отвечает печень, но почки собак также конъюгируют билирубин. Наиболее распространенные причины гипербилирубинемии у собак и кошек — заболевание печени, постгепатическая обструкция желчного протока, а также гемолитические нарушения. Слабая билирубинурия может быть результатом продолжительной анорексии.

Избыточная билирубинурия у собаки или любая билирубинурия у кошки является показанием для исследования общей сывороточной концентрации билирубина, активности SAP и ALT, а также гематокрита. Если гематокрит меньше нижней границы нормы, то показан общий анализ крови плюс определение числа ретикулоцитов (в гл. 9 диагностический подход к определению желтухи).

Уробилиноген

Проба. Тестовая прокладка на мочевой тестовой полоске.

Нормальные значения: 0.1–1.0 единицы Эрлиха. При использовании этого теста нельзя определить полное отсутствие уробилиногена.

Угрожающие значения. Нет.

Это плохой тест, результаты которого не следует принимать во внимание.

Скрытая кровь

Лабораторные исследования. Тестовая прокладка на скрытую кровь на большинстве мочевых тестовых полосках выявляет гемоглобин, миогло-

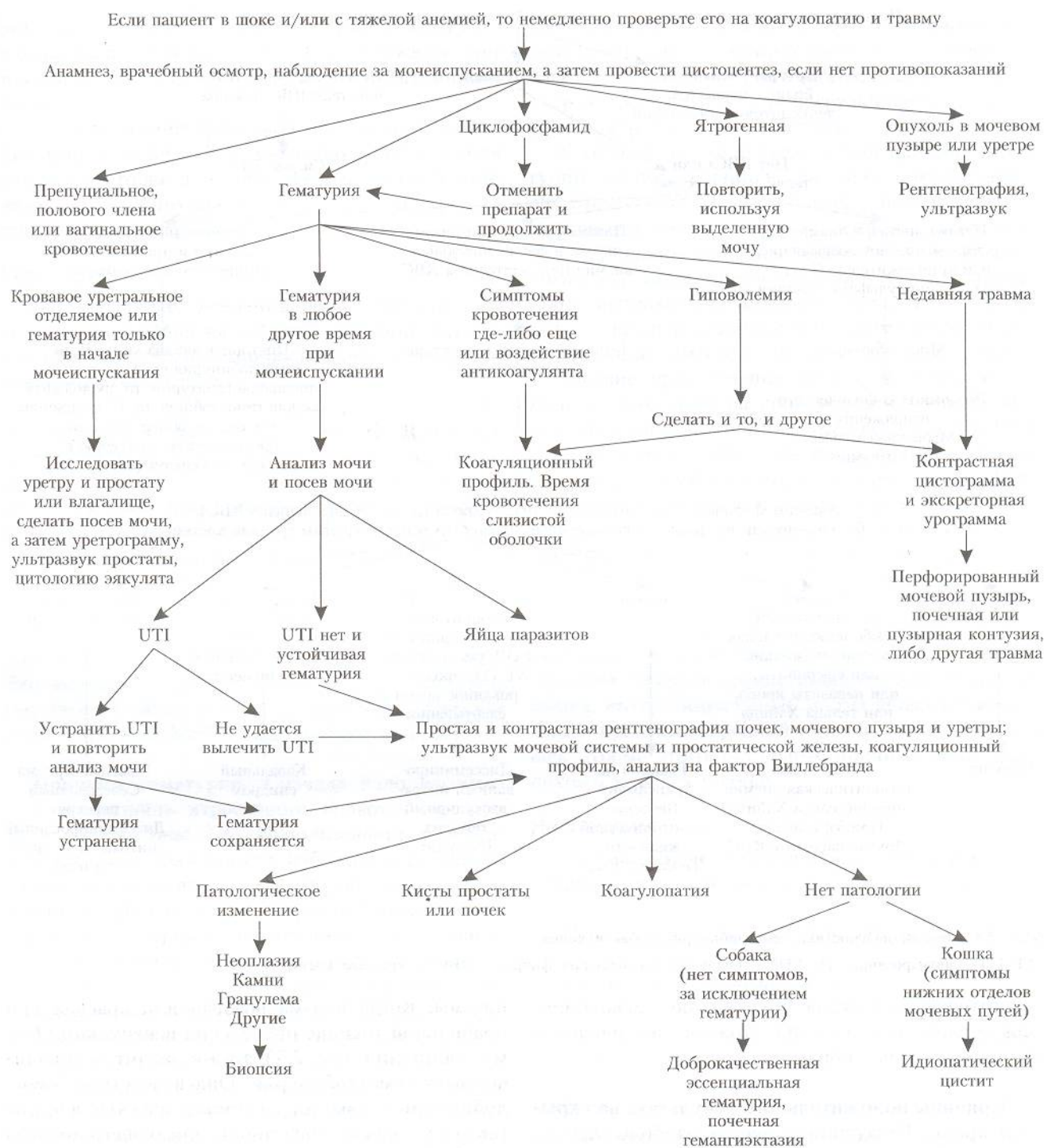


Рис. 7.4. Методы диагностики устойчивой гематурии (макроскопической или микроскопической) у собак и кошек. UTI — инфекция мочевых путей.

бин и в меньшей степени здоровые красные клетки крови (RBCs). Проба обладает большой чувствительностью, выявляя 0,03 мг гемоглобина/дл.

Нормальные значения. Отсутствие гемоглобинурии или миоглобинурии. Небольшое количество RBCs (пять или менее/hpf) может наблюдаться в

нормальной моче. Большее количество RBCs обнаруживают в выделенной моче у проэстральных сук.

Угрожающие значения. Их не существует, хотя заметная гемоглобинурия или миоглобинурия у обезвоженного животного может быть причиной почечного тубулярного повреждения.

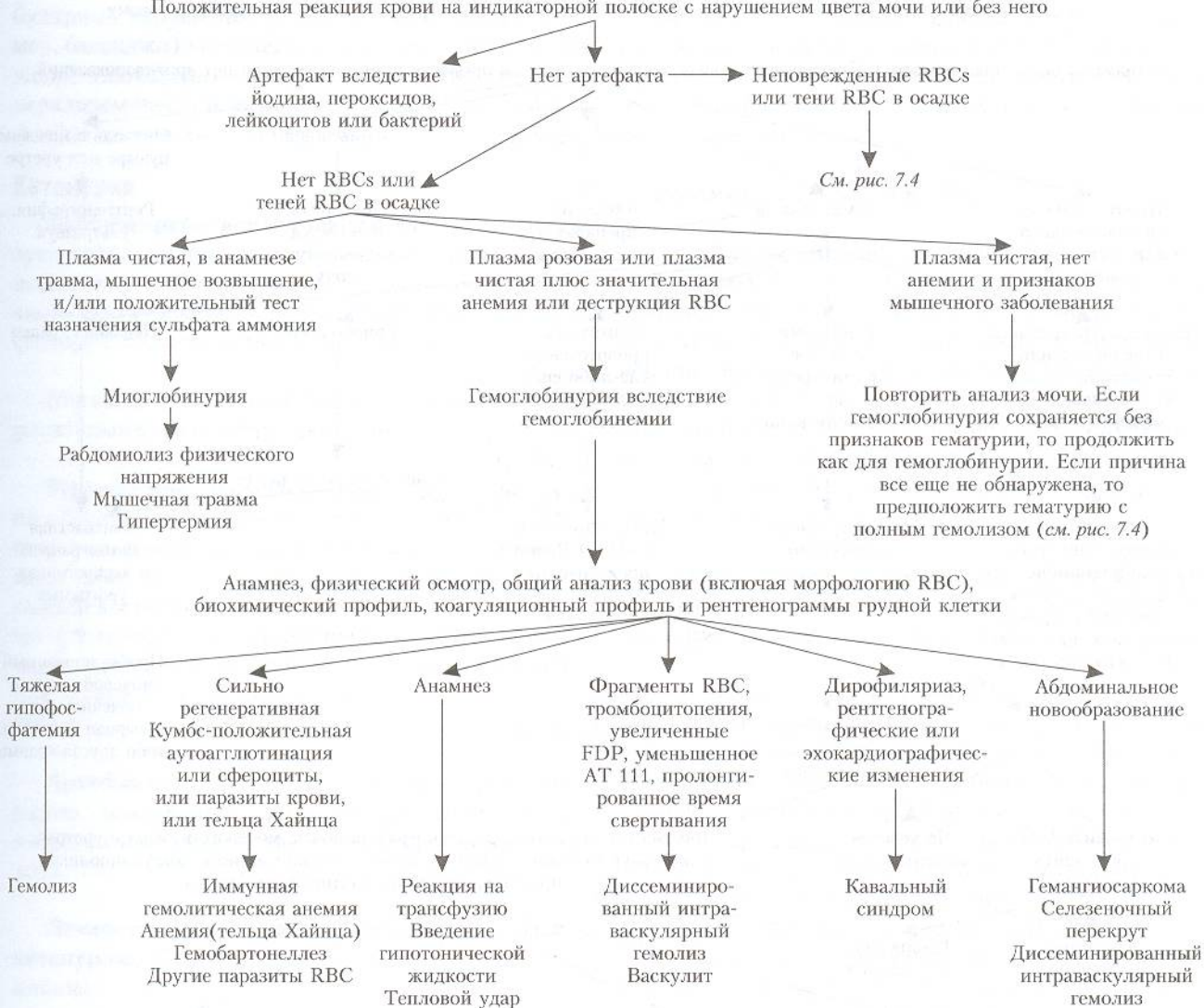


Рис. 7.5. Методы диагностики гемоглинемии собак и кошек.

AT 111 — антитромбин 111; EDP — продукты расщепления фибрина; RBC — красные клетки крови.

Артефакты. Ложное уменьшение — аскорбиновая кислота и каптоприл. Ложное увеличение — болюзная грязь в образце.

Причины положительного результата на скрытую кровь. Гематурия является наиболее частой причиной выявления положительного результата тестовой полоской на скрытую кровь; следовательно, необходим анализ осадка мочи. При обнаружении в осадке RBCs или теней RBC гематурия подтверждается. Разведенная или щелочная моча может стать причиной лизиса RBC, а если они гемолизированные, то не всегда видны. Исследование гемоглинемии вследствие гематурии проводят как последней (рис. 7.4).

Если не выявлены RBCs, особенно при сильном нарушении цвета мочи после центрифугирования, то следует определить гематокрит и цвет

плазмы. Когда плазма розовая или красная при правильной технике проведения венопункции (гемоглинемия; рис. 7.5), то это значит, что присутствует гемоглинемия. Она вследствие гемоглинемии указывает на гемолитическую анемию (гл. 3) и служит показанием для общего анализа крови. При отсутствии признаков гематурии или гемолиза следует рассмотреть вероятность миоглобинурии. Тестирование на нее проводят путем преципитации мочи с 80-процентным насыщенным сульфатом аммония. Если супернатан мочи остается красно-коричневым после центрифугирования, добавьте 2,8 г сульфата аммония к 5 мл мочи с нейтральным pH. После центрифугирования этой смеси при сохраняющемся темном цвете супернатанта миоглобин подтверждается. Иногда встречаются проблемы интерпретации, если моча окрашивается небелковыми пигментами. Миоглобину-

ия требует исследования на острый некроз скелетных мышц или миозит (гл. 14), а также следует измерить сывороточную активность креатининкиназы.

При отсутствии признаков гематурии, гемоглобинемии, гемолиза или мышечного заболевания следует повторно проверить на артефакты. Устойчивая гемоглобинурия неясной этиологии требует поиска скрытой крови в моче.

Гематурия

Лабораторные исследования. Применяются тестовая прокладка на мочевой тестовой полоске на скрытую кровь или микроскопическое исследование мочевого осадка.

Нормальные значения. Менее 5 RBCs/hpf. Если моча получена цистоцентезом или катетеризацией, то ятрогенная травма при сборе образца может вызвать макроскопические или микроскопические кровоизлияния.

Угрожающие значения. Нет.

Артефакты. Ложное уменьшение — гемолиз быстро происходит в гипостенурической или щелочной моче и может быть завершен за два часа. Это вызывает положительную реакцию на скрытую кровь с отсутствием видимых RBCs в осадке мочи, хотя тени RBC иногда бывают видны.

Причины гематурии. Сначала надо рассмотреть вероятность ятрогенного кровотечения при сборе образца (рис. 7.4). Использование выделенной мочи дает возможность избежать ятрогенного кровотечения во время катетеризации или цистоцентеза. При наличии макроскопической гематурии хронометраж наиболее интенсивного изменения цвета мочи в ее токе помогает локализовать место кровотечения. Кровь вне зависимости от мочеиспускания или сильнее всего в начале мочеиспускания свидетельствует о повреждении уретры, простатической железы или крайней плоти у самцов собак или матки либо влагалища у самок. Кровь в конце мочеиспускания указывает на повреждение мочевого пузыря. Если она присутствует на протяжении всего мочеиспускания, то это может быть вызвано кровотечением в любом месте. Если моча, собранная цистоцентезом, не имеет крови, но она есть в выделенной моче, то высока вероятность поражения дистальной уретры, крайней плоти, влагалища или матки. Кровь из простатических и проксимальных уретральных повреждений обычно рефлюксирует назад в мочевой пузырь, а также вызывает кровотечение независимо от мочеиспускания.

Гематурия может быть результатом инфекции, камней другого несептического воспаления, коагу-

лопатий, травмы (экзогенной или ятрогенной), неоплазии, кист, почечных инфарктов, хронического пассивного почечного застоя, паразитов мочи, напряженной физической нагрузки, estrus у самок или гломерулонефрита (редко).

У собак UTI — наиболее частая причина гематурии; следовательно, посев мочи показан даже при отсутствии пиурии и бактериурии. Камни являются еще одной распространенной причиной, и поэтому нужны обзорные абдоминальные рентгенограммы. Если в анамнезе присутствует воздействие антикоагулянта, обнаруживаются признаки коагулопатии в анамнезе или при врачебном осмотре, если имеется гиповолемия или анемия вследствие кровотечения или отсутствует явная мочеполая причина кровотечения, то показаны коагуляционные скрининговые тесты (гл. 5). При условии, что все эти тесты не распознают причины, то используются контрастная рентгенография, ультразвук или и то, и другое для исследования почек, мочеточников, мочевого пузыря, простаты и уретры. У самцов собак следует сделать анализ простатической жидкости (эякулятный или постпростатический массаж).

У кошек распространенной причиной гематурии является идиопатический цистит (т.е. урологический синдром кошек, идиопатический цистит кошек, интерстициальный цистит кошек). Заболевание простаты — редкий фактор гематурии кошек. Кроме этого, остальные причины гематурии похожи у кошек и собак.

Нитритурия

Лабораторные исследования. Тестовая прокладка на мочевой тестовой полоске.

Нормальные значения. Отрицательные.

Угрожающие значения. Нет.

Этот тест неточен у собак и кошек и не должен приниматься во внимание.

Пиурия

Лабораторные исследования. Проводится микроскопическое исследование осадка мочи. Тестовая полоска лейкоцитарной эстеразы, используемая для анализа на WBC в человеческой моче, является нечувствительным тестом у собак и не проводится у кошек. Результатами индикаторной полоски не следует замещать исследования осадка мочи.

Нормальные значения. Менее трех WBCs/hpf. Предпочтительными являются образцы, полученные цистоцентезом во избежание загрязнения дистального уретрального и репродуктивного тракта.

Угрожающие значения. Нет.

Артефакты. Ложное уменьшение — щелочная моча, разбавленная моча или продолжительное воздействие комнатной температуры на образец становятся причиной лизиса WBC.

Причины пиурии. Это нарушение указывает на воспаление. Препуциальные или влагалищные выделения также могут объяснять пиурию. Чтобы исключить эти факторы, следует использовать мочу, полученную цистоцентезом. UTI является наиболее распространенной причиной пиурии. Другие частые причины — камни и неоплазия. Показан посев мочи. (Заметьте: разбавленная моча или моча от пациентов с нарушенной функций WBC, такой как гиперадrenокортикоз или сахарный диабет, может не иметь пиурию, несмотря на UTI). Если пиурия сохраняется, а бактерии не высеваются, то показаны обзорные и контрастные рентгенографические снимки мочевых путей с целью исключения камней и неоплазии.

Бактериурия

Лабораторные исследования. Микроскопическое исследование осадка мочи или посева мочи (гл. 15). Предпочтительно использовать полученную цистоцентезом мочу во избежание загрязнения из дистального отдела уретры и репродуктивного тракта. Однако приемлем также анализ средней струи мочи, взятой катетером у самцов собак и у кошек обоих полов. У сук не следует брать образцы катетером, поскольку есть риск значительного их загрязнения вагинальными микроорганизмами. К тому же можно катетером занести инфекцию в организм животного.

Нормальные значения. Бактериурия является аномальным показателем в моче, полученной цистоцентезом. Количественный посев мочи необходим для определения значимости бактериурии,

Таблица 7.5

Предположительное выявление бактерий, основанное на результатах анализа мочи (для подтверждения следует использовать посев)

pH мочи	Бактериальные характеристики	Вероятный организм
Кислота	Палочки	<i>E. coli</i> *
Кислота	Кокки	Энтерококки/стрептококки
Щелочь	Палочки	<i>Proteus</i> spp.
Щелочь	Кокки	Стафилококки

* Другие грамотрицательные палочки, такие как *Klebsiella*, *Pseudomonas* *Enterobacter* также возможны.

E. coli приведены в таблице как наиболее частая причина инфекции мочевых путей.

полученной катетеризацией. Бактерии в выделенной моче могут быть результатом инфекции или загрязнения нормальной флорой дистальной уретры и половых путей.

Угрожающие значения. Нет.

Артефакты. Ложное уменьшение — недавняя антибиотикотерапия, диурез, загрязнение мочи окислителями (например, обесцвечивание) или задержка между сбором образца и его исследованием. Ложное увеличение — задержка исследования с хранением мочи при комнатной температуре и загрязненные центрифужные пробирки или растворы красителей. Броуновское движение аморфных продуктов разложения может быть спутано с бактериурией в неокрашенных влажных препаратах.

Причины бактериурии. После исключения артефактов и возможности загрязнения образца бактериурия позволяет диагностировать UTI (рис. 7.6). Бактериурия, пиурия и гематурия в правильно взятой моче являются классическими признаками UTI. Тем не менее не при всех UTI выявляются эти нарушения. Разбавленная моча может иметь настолько низкую концентрацию клеток, что их нельзя обнаружить в осадке. Более 10^4 палочек /мл или 10^5 кокков/мл должно наличествовать, чтобы их легко можно было увидеть в осадке мочи. Пациенты с гиперадrenокортикозом (эндогенным или ятрогенным) или сахарным диабетом могут не иметь каких-либо признаков UTI в анализе мочи. Следовательно, всем животным с такими заболеваниями целесообразно проводить посев мочи.

Посев мочи рекомендуется любым пациентам с подозрением на UTI. Если этого не сделано, то можно использовать бактериальную морфологию (палочки или кокки) и pH мочи (табл. 7.5) для прогнозирования вероятного микроорганизма и выбора соответствующей терапии. Однако если UTI сохраняется или рецидивирует после лечения, посев мочи обязателен. При рецидивирующих UTI необходимы обзорные и контрастные рентгенограммы, ультразвуковое исследование, цитология, посев эякулята у здоровых самцов собак. Следует провести тщательное обследование, чтобы обнаружить основные причины. Среди них могут быть несоответствующее лечение (резистентность к препарату), отказ от применения препарата хозяином, частые катетеризации или использование постоянного катетера, неоплазия, частичная непроходимость, пиелонефрит, камни, гранулемы, дивертикулы, недержание, полиурия, задержка мочи, сахарный диабет, гиперадrenокортикоз (табл. 7.6).

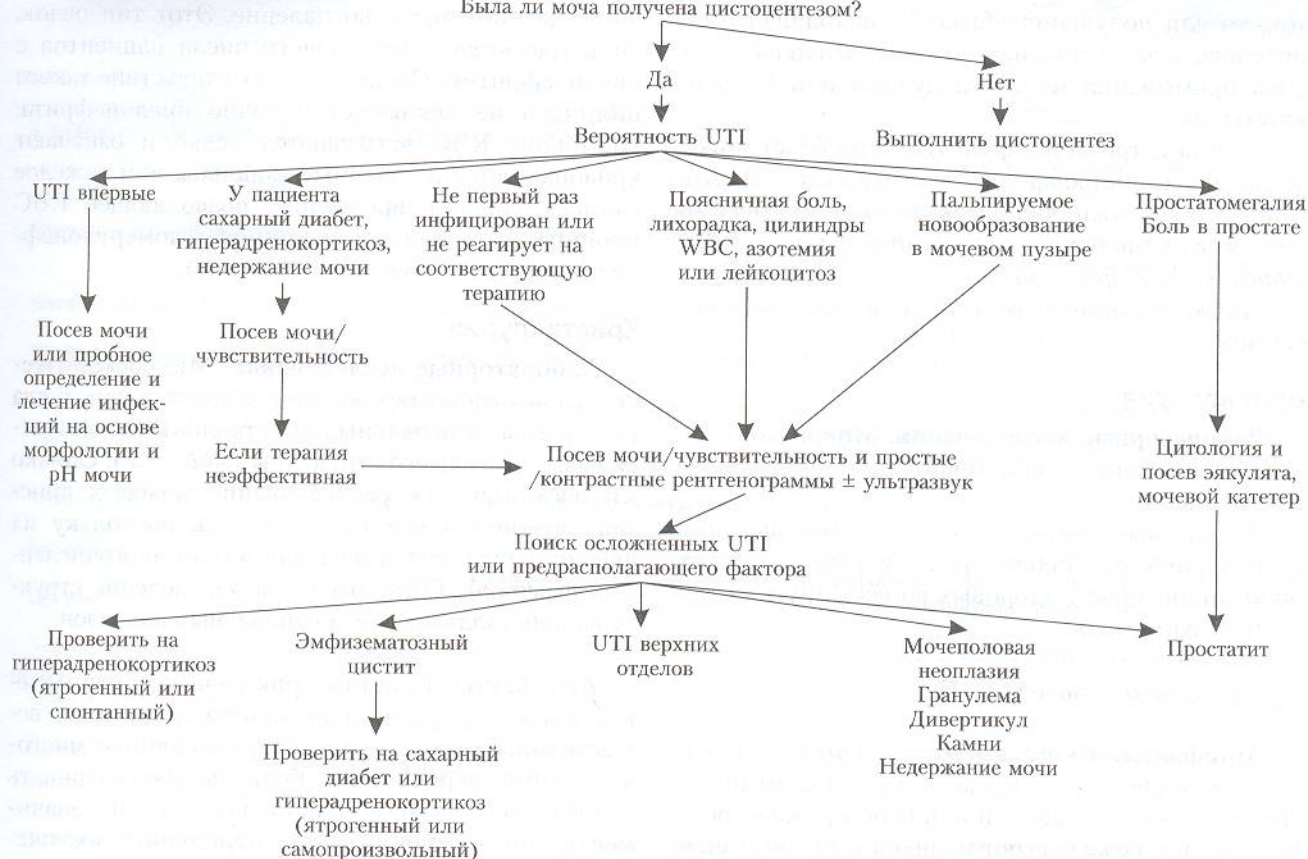


Рис. 7.6. Методы диагностики бактериурии у кошек и собак.
UTI — инфекция мочевых путей; WBC — белые клетки крови.

Другие клетки

Лабораторные исследования. Микроскопическое исследование осадка мочи. В нем у здоровых животных можно наблюдать несколько крупных и мелких округлых клеток.

Причины наличия других клеток. Неопластические клетки изредка обнаруживают в моче пациентов со злокачественными заболеваниями (например, транзиторная клеточная карцинома) мочевого пузыря или уретры. При исследовании мочи на наличие неопластических клеток следует немедленно центрифугировать большой объем свежей мочи, осадок размазать на предметном стекле и дать ему высохнуть, после чего предметное стекло окрасить новым метиленовым синим Wright-Giemsa. Под воздействием мочи часто происходит разбухание и ранняя дегенерация клеток, подобно реактивным изменениям вследствие цистита. Эти изменения могут имитировать злокачественный процесс (т.е. крупное или атипичное ядро и ядрышко). Рентгенографические контрастные средства дают сходные изменения. Если подозревается уретральная или пузырная неоплазия, но аномальных клеток в моче либо не обнаруживают, либо есть сомнения в характере видимых кле-

Таблица 7.6

Причины устойчивых или рецидивирующих инфекций мочевых путей и методы диагностики

Причина	Средства диагностики
Несоблюдение хозяином режима применения назначенного животному препарата	Анамнез (проверить оставшиеся лекарства)
Инфекция верхних отделов мочевых путей	Экскреторная урограмма, показывающая расширенную лоханку, посев мочи из почечной лоханки, цилиндры белых клеток крови, ультразвуковая эхография
Камни	Обзорные и/или контрастные рентгенограммы, ультразвуковая эхография, цистоскопия
Простатит	Цитология и посев эякулята, пунктат простаты, биопсия простаты, ультразвуковая эхография
Неоплазма	Цитология или исследование осадка мочи, контрастные рентгенограммы, биопсия, ультразвук, уретроцистоскопия
Дивертикул	Положительно-контрастные рентгенограммы
Гранулема	Контрастные рентгенограммы, уретроцистоскопия, биопсия
Недержание мочи или ее задержка	Анамнез, физический осмотр, определение остаточного объема мочи
Сниженная сопротивляемость инфекции	Гипернадпочечников, сахарный диабет (гл. 8)
Мочевая катетеризация	Анамнез, физический осмотр

ок, то для получения образца подходящего для цитологического анализа, предпочтительна методика промывания мочевого пузыря или биопсия катетером.

Иногда встречается фунгурия при бластомикозе и диссеминированном аспергиллезе. Другие грибки и дрожжи являются обычно примесями, хотя может происходить инфицирование *Candida albicans*, *Torulopsis* spp.

Сперма в норме бывает видна в моче здоровых самцов.

Цилиндрурия

Лабораторные исследования. Микроскопическое исследование осадка мочи.

Нормальные значения. 0–2 гиалиновых или гранулярных цилиндров/lpf в умеренно концентрированной моче у здоровых во всех других отношениях животных.

Угрожающие значения. Нет

Артефакты. Цилиндры распадаются при длительном хранении мочи (часами), слишком интенсивном ее перемешивании или неосторожном обращении. Они реже бывают видны в щелочной моче.

Причины цилиндрурии. Цилиндры подтверждают диагностику почечного заболевания. Их отсутствие не исключает почечного заболевания. Тип цилиндров дает некоторую информацию о патологическом процессе, количество не составляет корреляции с обратимостью или необратимостью основного заболевания.

Гиалиновые цилиндры можно обнаружить во время диуреза после корректирования обезвоживания или у пациентов с протеинурией. Гранулярные цилиндры составлены из дистрофичных клеток, белков и других веществ. Умение различать грубые гранулярные цилиндры от тонких не приносит практической пользы. Эти цилиндры обусловлены заболеваниями, вызывающими дистрофию и некроз почечного тубулярного эпителия. Клетки, образующие эти цилиндры, являются, вероятно, клетками почечного тубулярного эпителия; однако это могут также быть дистрофичные WBCs. Восковые цилиндры представляют собой более старые, дегенеративные гранулярные цилиндры. Широкие цилиндры — это широкие гиалиновые, гранулярные или восковые цилиндры. Их ширина обусловлена образованием в сборных протоках или расширенных почечных канальцах. Цилиндры почечных тубулярных клеток часто бывают связаны с гранулярными цилиндрами и указывают на активное почечное тубулярное повреждение. Цилиндры WBC означают почечное тубу-

лоинтерстициальное воспаление. Этот тип редок, он встречается у небольшого числа пациентов с пиелонефритом. Следовательно, отсутствие такого цилиндра не исключает наличие пиелонефрита. Цилиндры RBC встречаются редко и означают кровоизлияние в почечные канальцы или тяжелое гломерулярное повреждение, позволяющее RBC проникать в канальцы (например, гломерулонефрит, васкулит и почечный инфаркт).

Кристаллурия

Лабораторные исследования. Микроскопическое исследование осадка мочи. Характер кристалла (т.е. форма минеральных кристаллов) используется как указатель его структуры (табл. 7.7). Однако микроскопическое распознавание мочевых кристаллов — несовершенная методика, поскольку их внешний вид изменяется посредством многочисленных факторов. Отличительное определение структуры кристалла требует специальных анализов.

Артефакты. Кристаллурия означает, что мочевой образец перенасыщен кристаллогенными веществами, однако на кристаллурию влияют многочисленные переменные. Если не рассматривать эти факторы, то легко ошибиться в оценке значимости кристаллурии. *In vivo* переменные включают в себя концентрацию мочи, pH мочи, количество и растворимость кристаллоидов, а также выделение препаратов или диагностических средств. Переменные *in vitro* — это температура, испарение, pH и техника подготовки образца.

Причины кристаллурии. Если важен тип кристалла из-за текущего или предшествующего выявления камней или подозрения на портосистемный анастомоз или токсичность этиленгликоля («Цветной препарат 5D»), то следует брать для анализа свежие образцы. Необходимо оценивать число, размер и структуру кристаллов, а также их тенденцию к агрегации.

Определение кристаллов урат аммония у собак всех пород, кроме далматинов и английских бульдогов, может говорить о печеночной недостаточности (т.е. портосистемный анастомоз). Кристаллы оксалата кальция у животных при острой почечной недостаточности свидетельствуют о попадании внутрь этиленгликоля.

Кристаллурия часто заставляет думать о наличии уролитиаза. Оценивание кристаллов мочи может помочь в выявлении состояний, которые predisполагают к образованию уролитов, а также в анализе минерального состава существующих уролитов и определении эффективности терапии, направленной на их разрушение или предотвращение их образований. Тем не менее кристаллурия не должна быть единственным критерием оценки

Струвит (магний-аммоний)
Оксалат кальция
Оксалат кальция
Фосфата кальция
Урат аммония
Мочевой кислоты
Билирубина
Цистина
Холестерина
Гиппуровой кислоты
Сульфонидамида

состава камней с кристаллурией выявленная показанием к в норме выдел. фосфата амм. 6.5 это норма. мать вид струитной мочи, тем б. струитная к. шинства соб. ется в том сл. лочным. Это фекции ур (собаки) или ная в связи с

ТЕСТИРОВАНИЕ

Применение. пациентам с гипостенурией причин рир-осмотра, общ. химического недостаточн. харный диабе гипокалиеми. наличии гип. поадренкор. этих заболе. ции может о

Кристаллы, присутствующие в моче собак и кошек

Название	Описание	Значение
Струвит (магnezия фосфат аммония)	Бесцветные призмы с 3–6 сторонами	Часто встречается в слабо кислой или щелочной моче у здоровых собак и кошек; может быть связан со струвитными камнями и инфекцией уреазапродуцирующими бактериями
Оксалат кальция (моногидрат)	Гантели или небольшие веретена	Могут быть в норме, вследствие интоксикации этиленгликолем, или связаны с оксалатными камнями
Оксалат кальция (дигидрат)	Бесцветные конверты или небольшие звездочки	Могут быть в норме, вследствие интоксикации этиленгликолем, или связаны с оксалатными камнями
Фосфата кальция	Призмы (длинные) или бесформенные	Могут быть в норме или связаны с камнями
Урат аммония	Желто-коричневые «сорванные яблоки»	В норме у далматинцев и английских бульдогов; связаны с печеночной недостаточностью и портосистемными анастомозами; могут быть связаны с уратными камнями
Мочевой кислоты	Желтые или желто-коричневые призмы, алмазы или розетки	То же, что и при урат аммония
Билирубина	Желто-золотые или коричневые иголки или гранулы	Могут быть у здоровых собак с концентрированной мочой или вследствие билирубинургии
Цистина	Бесцветные, плоские шестиугольные блюдца	Вследствие цистинурии; могут быть связаны с камнями
Холестерина	Бесцветные, плоские блюдца с выемкой	Могут быть обнаружены у здоровых собак и кошек
Гиппуровой кислоты	Призмы (4–6-сторонние), с закругленными углами	Нечеткие; их путают с моногидратными кристаллами оксалата кальция
Сульфонида	Прозрачные или коричневые хаотично связанные в пучки иголки	Связаны с применением сульфонида

состава камня при наличии уролитов. У животных с кристаллурией не всегда образуются уролиты, а выявленная кристаллурия не каждый раз бывает показанием к лечению. К примеру, кошки и собаки в норме выделяют большое количество магnezия фосфата аммония (струвит). При pH мочи более 6.5 это нормальное выделение начинает принимать вид струвитных кристаллов. Чем больше pH мочи, тем больше видно кристаллов. Поэтому струвитная кристаллурия является нормой у большинства собак и кошек. Риск уролитиаза повышается в том случае, когда pH мочи сохраняется щелочным. Это обычно происходит вследствие инфекции уреазапродуцирующими бактериями (собаки) или когда моча сильно концентрированная в связи с pH мочи более 6.5 (кошки).

ТЕСТИРОВАНИЕ ВОДНОЙ ДЕПРИВАЦИИ

Применение. Этот тест необходим некоторым пациентам с тяжелой pu-pd: обычно при наличии гипостенурии и после исключения большинства причин pu-pd посредством анамнеза, физического осмотра, общего анализа крови, анализа мочи, биохимического профиля (азотемическая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, сахарный диабет, гиперкальциемия, гипонатриемия, гипокалиемия), эндокринного тестирования при наличии гипертиреоза, гипераденокортикоза, гипоаденокортикоза (табл. 7.1). После исключения этих заболеваний тестирование водной депривации может отличить очевидную психогенную по-

лидисию от центрального несахарного диабета или нефрогенного несахарного диабета (рис. 7.7).

Преимущество: специфичность для психогенной полидисии после исключения более частых причин pu-pd.

Недостатки: неспособность теста проводить дифференциацию многих распространенных медицинских факторов pu-pd и необходимость пристального контроля во избежание заболеваемости и смертности.

Лабораторные исследования. Тест выполняется только у пациентов с отсутствием азотемии и нормальной гидратацией, после внимательного изучения анамнеза, полного физического осмотра и оценки общего анализа крови, биохимического профиля и анализа мочи. Необходимо исключить препараты и корм, которые вызывают pu-pd (диуретики, глюкокортикоиды, противосудорожные, избыточное дополнение гормона щитовидной железы, пищу с низким содержанием белка или высоким содержанием соли). Возможными факторами являются также изменения окружающей среды.

Тест внезапной водной депривации обычно используют в университете штата Джорджия. Пациента помещают в клинику, где начинают тестирование с ночного голодания, во время которого прием жидкости не ограничен. Первая выделенная утренняя моча собирается и измеряется ее относительная плотность, поскольку в это время суток наибольшая вероятность получить концентриро-

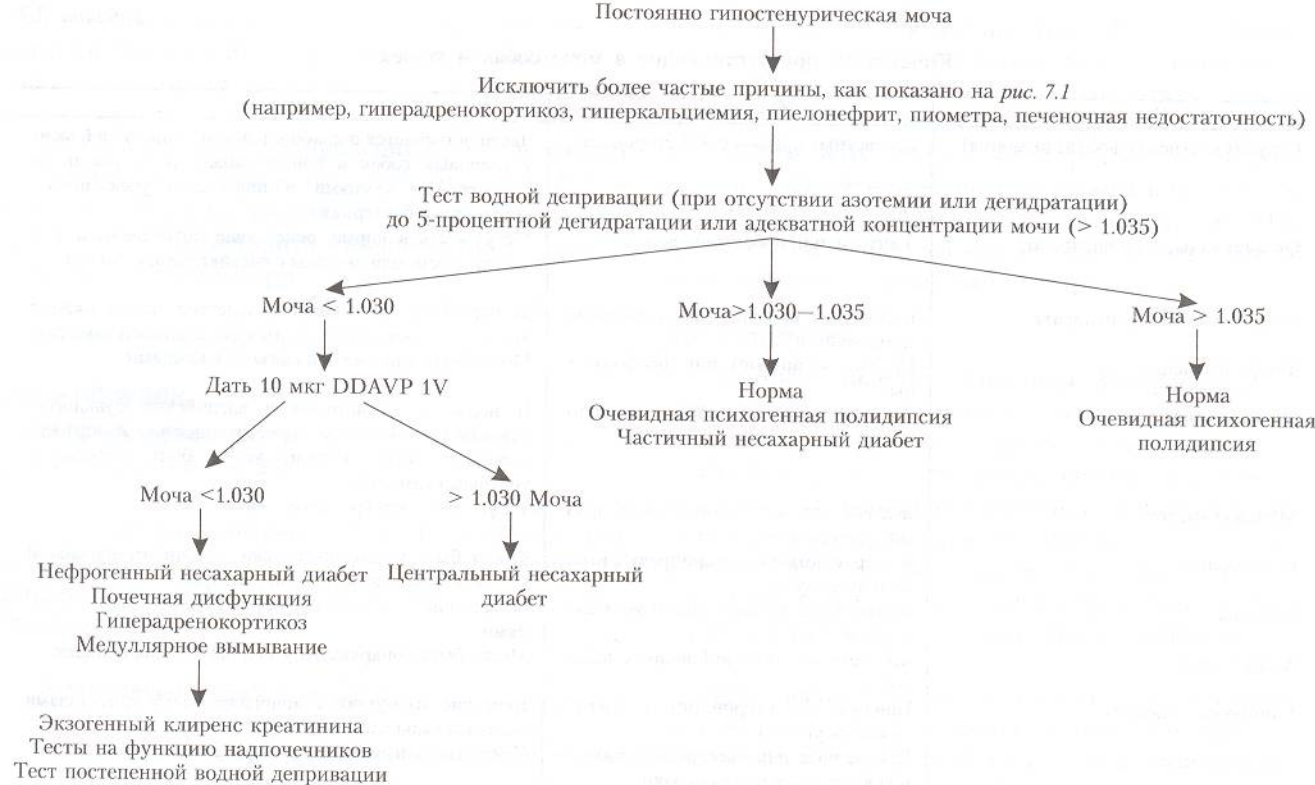


Рис. 7.7. Использование тестирования водной депривации и реакции антидиуретического гормона (ADH).
Цель — дифференциация причин полиурии-полидипсии, особенно тех, которые приводят к гипостенурической моче.

ванную мочу. Порцию мочи и образец крови сохраняют для измерения осмотичности. Животное выгуливают для дефекации и полного мочеиспускания. Мочевой пузырь пальпируют с целью определения полного опорожнения. Затем животное точно взвешивают. Вычисляют 5-процентное уменьшение массы тела и принимают за целевой вес, по достижении которого тест будет завершен. Тест также заканчивают по достижении относительной плотности значения 1.035. Все доступы к воде перекрываются. Продолжается голодание. Мочу собирают, измеряют относительную плотность и животное взвешивают каждые два-четыре часа, в зависимости от скорости потери веса. Как только достигают целевого веса или относительной плотности, собирают образцы на определение осмотичности мочи и плазмы.

Практическая проблема тестирования водной депривации состоит в непредсказуемой продолжительности теста, и часто с приближением ночи животное не достигает ни 5-процентной дегидратации, ни концентрации, равной 1.035. В такой ситуации можно перевести животное в стационар с ночным уходом, что даст возможность продолжить сбор образцов, либо можно обеспечить поддержание воды в животном (вычисляемое как 2.75 мл/кг/на каждый час отсутствия наблюдения за жи-

вотным). На следующее утро животное взвешивают, измеряют относительную плотность, воду снова отменяют, и тест продолжается до достижения первоначального целевого веса, указывающего на 5-процентное обезвоживание, или относительной плотности, равной 1.035. При продолжительном тестировании можно давать животному сухой корм.

Описано несколько методов выполнения более постепенного теста водной депривации. Но при использовании любого прежде всего надо измерять количество жидкости, принятой животным за сутки. Вес тела также измеряется и вычисляют 5-процентную потерю веса. В одном из методов количество предлагаемой воды постепенно ограничивается до определенного максимального объема в норме (60 мл/кг/день) в течение трех дней, а затем животному полностью прекращают давать воду. В другом методе объем даваемой ежедневно воды редуцируется каждый день от измеренного в начале количества на количество, эквивалентное 2% исходного веса тела. К примеру, если животное весило 10 кг и выпивало 1,5 л/день, то количество, предлагаемое каждый день, должно быть редуцировано на 0,2 л; животному надо давать 1,3 л в первый день, 1,1 л — во второй день и так далее. Независимо от метода относительную плотность мочи и вес животного следует контролировать

один раз в день вначале, а затем чаще, по мере приближения к целевому весу. Постепенный тест интерпретируется точно так же, как и внезапный тест. Причина предпочтения постепенного теста по сравнению с внезапным состоит в опасении, что при внезапной водной депривации медуллярное вымывание растворенных веществ вторично к продолжительной полиурии и будет препятствовать концентрации мочи. При неясности результатов внезапного тестирования мы обычно выполняем постепенную водную депривацию.

Нормальные значения. У 95% здоровых кошек и собак концентрация мочи доходит до значения относительной плотности 1.048, прежде чем потеря веса составит 5%. Здоровым кошкам и собакам требуется несколько дней для достижения такого уровня дегидратации. Они имеют целевую относительную плотность 1.035 до достижения целевой степени дегидратации. Пациент с *pu-*rd** при нормальной реакции на водную депривацию, вероятнее всего, имеет психогенную полидипсию; однако некоторые собаки с гипернадпочечниковым синдромом реагируют на водную депривацию. Если относительная плотность мочи не достигает 1.030 при 5-процентной дегидратации, то реакция животного определена аномальной. Значения 1.030–1.035 являются сомнительной реакцией, но могут указывать на степень медуллярного вымывания или частичный центральный или нефрогенный несахарный диабет. Измерение сывороточной осмотичности может подтвердить, что дегидратация происходила посредством изменений от начала до конца теста. 1–2-процентное увеличение сывороточной осмотичности индуцирует максимальное выделение АДН. Изменения в моче осмотичности могут быть использованы для подтверждения измерений относительной плотности.

Угрожающие значения. При проведении теста надо быть очень внимательным: отсутствие пристального наблюдения за пациентом может привести к угрожающей жизни гипернатриемической дегидратации, особенно у мелких животных или больных тяжелой *pu-*rd** вследствие гипостенурических нарушений (например, несахарный диабет). Невыполнение анализа мочи, общего анализа крови и биохимического профиля перед тестом вполне способно дестабилизировать серьезную проблему (например, азотемическая почечная недостаточность, гиперкальциемия, сахарный диабет, печеночная недостаточность).

Артефакты. Относительная плотность мочи может быть ложно увеличена посредством загрязнения, свидетельствуя о концентрации. Следует также убедиться в точности рефрактометра.

ТЕСТИРОВАНИЕ РЕАКЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

Применение. Если моча не концентрируется в достаточной степени при водной депривации, то используется тестирование реакции АДН для дифференциации центрального и нефрогенного несахарного диабета.

Лабораторные исследования. Существует несколько методов выполнения этого теста. В университете штата Джорджия чаще всего используют синтетический аналог вазопрессина (диамино — D- аргининовый вазопрессин — DDAVP). Животному перед тестированием позволяют воссоздать нормальную гидратацию, и во время тестирования вода не отменяется. Внутривенно вводят 10 микрограммов DDAVP и измеряют относительную плотность мочи через 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 часа. В другом методе тестирования реакции АДН проводят непосредственно после водной депривации и с продолжающейся водной депривацией. Водный вазопрессин вводят внутримышечно в дозе 0,55 МЕ/кг при максимальной дозе 5 МЕ. Мочевой пузырь опорожняется, и проводят измерение относительной плотности мочи каждые 30 минут на протяжении двух часов. Производят также сбор анализов на осмотичность сыворотки и мочи каждые два часа. После этого за следующие два часа животному постепенно вновь начинают давать неограниченное количество воды.

Нормальные значения. Экзогенное применение, по-видимому, менее эффективно в стимулировании максимального ответа, чем водная депривация. Относительная плотность мочи 1.030 или более, либо мочевого/плазменная осмотичность более 3:1 (обычно >5:1) указывают на почечную восприимчивость к АДН. Такая реакция у животного, не дававшего реакции на водную депривацию, бывает достаточным свидетельством полного или частичного центрального несахарного диабета (рис. 7.7). Частичный центральный несахарный диабет и гипернадпочечниковый синдром бывает сложно дифференцировать, поскольку оба нарушения могут вызвать реакцию (но меньше, чем в норме) на водную депривацию и некоторую восприимчивость к экзогенному вазопрессину. Для дифференциации этих двух состояний могут потребоваться тесты на функцию надпочечников.

Животные с отсутствием адекватной реакции на водную депривацию или АДН, вероятнее всего, имеют преазотемическую почечную недостаточность или первичный либо вторичный нефрогенный несахарный диабет. У животных с нефрогенным несахарным диабетом до проведения теста моча обычно бывает гипостенурической, тогда как у пациентов с почечной недостаточностью — изос-

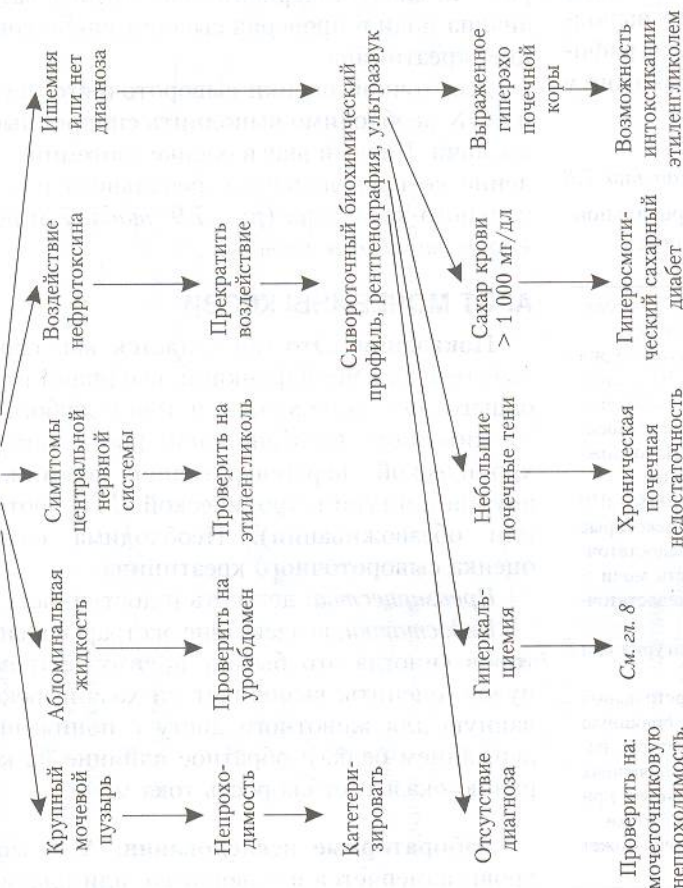
алось, что продолговатые кристаллы, обнаруживаемые в связи с токсичностью этиленгликоля, составлены из гиппуровой кислоты, но на самом деле они являются моногидратом оксалата кальция. На ранних стадиях интоксикации у пациентов бывает тяжелый метаболический ацидоз, симптомы центральной нервной системы (атаксия, припадки) и гипокальциемия. Гиперосмотичность и увеличенные осмолярные и анионные промежутки (зл. 6) служат свидетельствами интоксикации этиленгликолем. При самой малейшей возможности отравления им следует выполнить тест крови на этиленгликоль (зл. 17). Анурия-олигурия и уремия обычно не развиваются в течение первых четырех дней после попадания этиленгликоля в организм, в зависимости от проглоченного количества. К этому времени уже возможно разрешение кристаллурии оксалата кальция и гипокальциемии. Гиперкалиемия не входит в число неизбежных симптомов. Ультразвук может выявить выраженную почечную гиперэхогенность вследствие воздействия кристаллов оксалата кальция. При развитии уремии для подтверждения диагноза возникает потребность в почечной биопсии.

Гипоадренокортикоз может имитировать острую почечную недостаточность и гиперкальциемическую нефропатию. Гипонатриемия, гиперкалиемия и уменьшенное соотношение Na:K, происходящее при гипоадренокортикозе, могут встречаться и при острой почечной недостаточности, и некоторые пациенты со сниженной функцией надпочечников не обладают нормальной концентрирующей способностью почек. Следовательно, если сывороточные концентрации электролитов предполагают гипоадренокортикоз, то следует начинать соответствующую инфузионную терапию и выполнить тест на стимуляцию АСТН. У большинства пациентов с гипоадренокортикозом вырабатывается моча при внутривенном введении жидкостей. При явном подозрении на гипоадренокортикоз глюкокортикоидную терапию следует начинать по завершении теста АСТН, не дожидаясь результатов. Большинство собак с гипоадренокортикозом быстро реагируют на инфузионную и глюкокортикоидную поддержку. Глюкокортикоиды не следует давать без разбора животным с азотемией, поскольку препараты могут ухудшить как азотемию, так и уремический энтерит.

Почечная ишемия вследствие любой причины (включая дегидратацию и гипoadренокортикоз) может давать олигурию. Большинство этих собак и кошек вырабатывают мочу при соответствующей регидратации. Однако ее сложно различить, если тяжелая продолжительная ишемия вызвала значительную паренхиматозную деструкцию почек. Если причина олигурии неясна, а выработка мочи остается неадекватной вопреки соответствующей

Выполнить и то и другое

Поиск причины (анамнез и врачебный осмотр)



Поиск и лечение угрожающих жизни осложнений

Физический осмотр, анализ мочи, BUN, креатинин, электролиты (\pm ЭКГ), а также анализ газов крови (или T_{CO_2})

Далее вести поиск какой-либо другой полезной информации

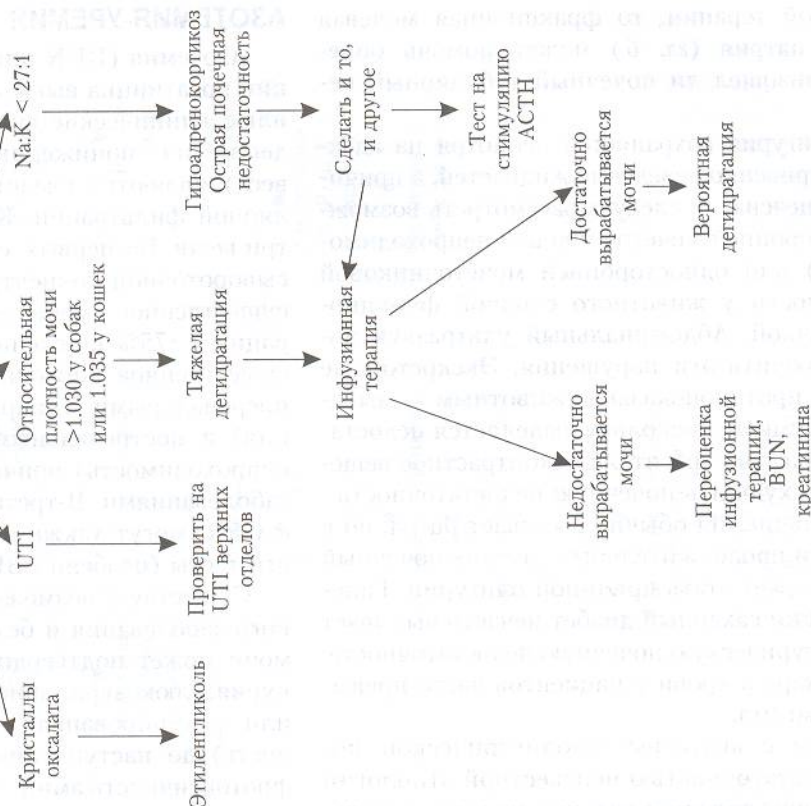


Рис. 7.8. Методы диагностики анурии или олигурии у собак и кошек.

АСТН — адренокортикотропный гормон; ЭКГ — азот мочевины крови; UTI — инфекция мочевых путей.

инфузионной терапии, то фракционная мочевая экскреция натрия (гл. 6) может помочь определить, произошел ли почечный тубулярный некроз.

Если олигурия сохраняется несмотря на адекватное внутривенное введение жидкостей, а причина все еще неясна, то следует рассмотреть возможность двусторонней мочеточниковой непроходимости (редко) или односторонней мочеточниковой непроходимости у животного с одной функциональной почкой. Абдоминальный ультразвук поможет исключить эти нарушения. Экскреторные урограммы противопоказаны животным с выраженной азотемией, поскольку выделяется недостаточное количество красителя, а контрастное вещество может ухудшить почечную недостаточность.

Гиперкальциемия обычно вызывает *pu-rd*, но в тяжелых или продолжительных случаях почечный кальциноз может стать причиной олигурии. Гиперосмотический сахарный диабет нечасто вызывает острую олигурическую почечную недостаточность. Уровень сахара в крови у пациентов часто превышает 1 000 мг/мл.

Пациенты с анурической-олигурической почечной недостаточностью неизвестной этиологии при отсутствии должной реакции на первоначальную терапию или требующей продолжительной дорогой терапии должны подвергнуться скринингу на свертываемость и почечной биопсии с целью диагностики и прогноза. Биопсия обычно выполняется лапароскопией, ультразвуковой эхографией или методикой *key-hole* для собак и подкожно у кошек.

Таблица 7.8

Отличительные особенности преренальной, ренальной и постренальной азотемии у собак и кошек

Преренальная азотемия	Относительная плотность мочи > 1.030 у собак; для кошек нет такого показателя (см. ниже) <i>Обратите внимание:</i> значительная протеинурия с доброкачественным осадком может быть следствием первичного гломерулярного заболевания, при котором концентрированная относительная плотность мочи не исключает возможности первичного почечного заболевания
Почечная азотемия	Относительная плотность мочи 1.008–1.030 (собаки) или 1.008–1.035 (кошки); некоторые кошки на ранней стадии почечной недостаточности имеют относительную плотность мочи > 1.035, тогда как собаки с почечной недостаточностью – 1.006–1.007
Постренальная азотемия	У пациента может быть полиурия, олигурия или анурия Животное не может мочиться из-за уретральной обструкции или моча опорожняется в брюшную полость из-за перфорации мочевых путей; непроходимость мочеточников или почечных лоханок, двусторонняя или односторонняя, при наличии только одной функциональной почки Значение относительной плотности мочи может быть любым

АЗОТЕМИЯ-УРЕМИЯ

Азотемия (BUN или сывороточные концентрации креатинина выше нормы) и уремия (азотемия плюс клинические симптомы, такие как вялость, депрессия, пониженный аппетит, рвота, потеря веса) являются следствием сниженной гломерулярной фильтрации. Клиницист должен помнить три вещи. Во-первых, слабое увеличение BUN или сывороточной концентрации креатинина означает существенное уменьшение гломерулярной фильтрации (>75% снижение GFR). Во-вторых, такое существенное снижение GFR может быть вызвано преренальными (например, тяжелая дегидратация) и постренальными (например, уретральная непроходимость) причинами, а также почечными заболеваниями. В-третьих, факторы, не связанные с GFR, могут также в слабой степени влиять на эти тесты (особенно BUN).

Существует возможность значительного почечного заболевания и без азотемии. Полный анализ мочи может подтвердить болезнь почек (протеинурия, глюкозурия при нормогликемии, цилиндры или редуцированная концентрирующая способность) до наступления азотемии (например, нефротоксичность аминогликозидов обычно вызывает изостенурию, протеинурию, глюкозурию или цилиндрурию до развития азотемии). Поэтому пациентов, проходящих лечение подобными препаратами, следует периодически обследовать, делая анализ мочи и проверяя сывороточную концентрацию креатинина.

Для точной оценки сывороточного креатинина и BUN необходимо выполнить синхронные анализы мочи. Первый шаг в оценке азотемии — определение ее преренального, ренального или постренального характера (рис. 7.9; табл. 7.8; подраздел «Азот мочевины крови»).

АЗОТ МОЧЕВИНЫ КРОВИ

Показания. Это применяется как скрининговый тест почечной функции, входящий в профиль общего состояния здоровья, или у любого больного животного (особенно при рвоте, потере веса, хронической нерегенеративной анемии, *pu-rd*, анурии-олигурии, хронической UTI, протеинурии или обезвоживании). Необходима синхронная оценка сывороточного креатинина.

Преимущества: легкость и доступность.

Недостатки: воздействие экстраренальных факторов (иногда это бывает преимуществом, когда нужно оценить, выполняет ли хозяин рекомендованную для животного диету с пониженным содержанием белка); обратное влияние на концентрацию оказывает скорость тока мочи.

Лабораторные исследования. Азот мочевины крови измеряется в сыворотке или плазме (гепат-

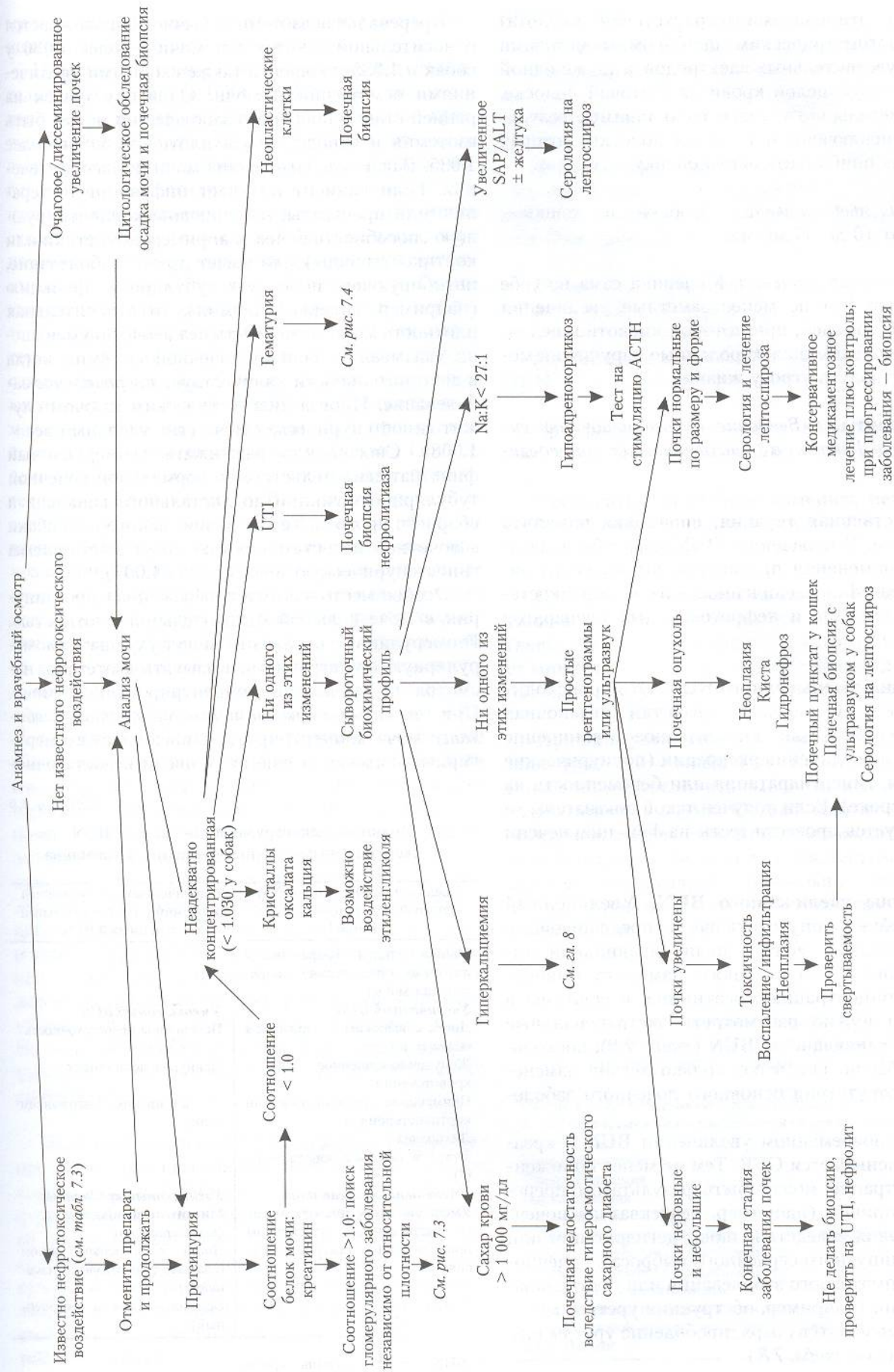


Рис. 7.9. Методы диагностики неопластической почечной азотемии у собак и кошек без блокирования или перфорации мочевых путей. АСТН — адренокортикотропный гормон; ALT — аланинаминотрансфераза; SAP — щелочная фосфатаза сыворотки; УТИ — инфекция мочевых путей.

рии или этилендиаминтетрауксусная кислота) спектрофотометрическим прибором и методами аммиакчувствительных электродов, а также одной каплей свежей целой крови на тестовой полоске. Разные методы показывают сопоставимые результаты, за исключением тестовой полоски, которая дает лишь приблизительную оценку.

Нормальные значения. Собаки и кошки — обычно от 10 до 30 мг/мл.

Угрожающие значения. Мочевина сама по себе нетоксична; тем не менее заметные увеличения связаны с уремией, при которой кислотно-щелочные, жидкостные и электролитные нарушения могут представлять угрозу жизни.

Артефакты. («Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Лекарственная терапия, способная изменить результаты. Уменьшенное BUN может быть следствием применения препаратов, вызывающих заметную рН-р, а увеличенное — из-за кортикостероидов, аргинина и нефротоксичных препаратов (табл. 7.3).

Причины уменьшенного BUN. Это происходит посредством уменьшения выработки (печеночная недостаточность или алиментарное ограничение белка) или увеличения экскреции (полиурические состояния, гипергидратация или беременность на позднем сроке). Если получен такой показатель, то рекомендуется провести тесты на функцию печени (гл. 9).

Причины увеличенного BUN. Увеличенный BUN требует сопутствующего, предваряющего лечение анализа мочи в целях правильной интерпретации. Следует также измерить сывороточную концентрацию креатинина, и если она в норме, то нужно рассмотреть экстраренальные факторы, влияющие на BUN (табл. 7.9), поскольку они обычно вызывают только легкие изменения при отсутствии основного почечного заболевания.

При одновременном увеличении BUN и креатинина уменьшается GFR. Тем не менее пониженная фильтрация может быть результатом преренальных причин (например, неадекватная почечная перфузия вследствие шока, дегидратации или плохого минутного сердечного выброса), почечно-го паренхиматозного заболевания или постренальных причин (например, обструкция уретры, мочеочника, мочевого пузыря, прободение уретры или мочеочника — табл. 7.8).

Преренальная азотемия обычно сопровождается относительной плотностью мочи — более 1.030 у собак и 1.035 у кошек, а также сходными увеличениями осмотичности мочи. Однако у кошек на ранней стадии почечного заболевания может быть азотемия и относительная плотность мочи более 1.035. Важно сделать анализ мочи до начала лечения. Если пациент получает инфузионную терапию или препараты, изменяющие концентрирующую способность почек (например, диуретики или кортикостероиды) или имеет другое заболевание, ингибирующее почечную тубулярную функцию (например, гиперкальциемия), то относительная плотность мочи может быть неадекватно уменьшена, указывая на наличие почечной азотемии, когда в действительности наличествует *преренальное* заболевание. Иногда диагностическим ключом служит гипостенурическая моча (т.е. удельный вес < 1.008). Способность разжижать гломерулярный фильтрат свидетельствует о нормальной почечной тубулярной функции до дистального канальца и сборного протока. Тем не менее, некоторые собаки с почечной недостаточностью могут иметь слегка гипостенурическую мочу (1.006—1.007).

Особое место занимает выраженная протеинурия в моче с любой относительной плотностью. Гломерулярные поражения могут ухудшать гломерулярную фильтрацию и вызывать азотемию, несмотря на адекватно концентрированную мочу. При так называемом *гломеруло-тубулярном дисбалансе* моча концентрируется, поскольку гломерулярные поражения еще не привели к достаточно-

Таблица 7.9

Причины неконгруэнтности между BUN и сывороточными концентрациями креатинина

Увеличенный BUN плюс нормальный сывороточный креатинин	Увеличенный сывороточный креатинин плюс нормальный или низкий BUN
Ранняя стадия преренальной азотемии (уменьшение скорости тока мочи) Увеличенный BUN Диета с высоким содержанием белка Желудочно-кишечное кровотечение Применение тетрациклина или кортикостероидов Лихорадка Тяжелое тканевое повреждение (?) Уменьшенный креатинин Уменьшенная мышечная масса (к значительным изменениям приводит лишь тяжелая кахексия)	Уменьшенный BUN Печеночная недостаточность Полиурия-полидипсия Диета с низким содержанием белка Увеличенный креатинин Миозит/мышечная травма (маловероятно) Диета с вареным мясом (слабые, транзиторные изменения) Кетонемия (ложно увеличенный)

* BUN — азот мочевины крови.

у повреждению канальцев, чтобы ухудшить концентрирующую способность почек.

Неадекватно концентрированная моча (относительная ее плотность 1.008—1.029) плюс увеличенный BUN и сывороточная концентрация креатинина свидетельствуют о первичном почечном заболевании, хотя другие нарушения, которые могут привести к дегидратации и снижению почечной концентрационной способности, могут иметь схожие признаки (табл. 7.10). Многие пациенты с почечной азотемией страдают хроническим почечным заболеванием неизвестной этиологии. Гиперкальциемия, пиелонефрит, лекарственная нефротоксичность (например, аминогликозид или амфотерицин В), лептоспироз и гиперосмотический сахарный диабет, тем не менее, являются причинами почечной азотемии, которая, несмотря на возможную угрозу жизни, устраняется при ранней диагностике и соответствующем лечении. Гипоадренокортикоз может давать идентичную относительную плотность мочи, BUN и сывороточные значения креатинина не вследствие морфологических почечных поражений, но обратимые при правильной терапии. Следовательно, после выполнения полного анализа мочи почечная азотемия является показанием для тщательного исследования анамнеза, физического осмотра, общего анализа крови и биохимического профиля (например, сывороточный натрий, калий, кальций, общий белок, альбумин, глюкоза и значения T_{CO_2} — рис. 7.9). Несмотря на плохую чувствительность, обзорные абдоминальные рентгенограммы могут выявить очаговую или диффузную реномегалию, уменьшенный размер почек или нефролиты. Для оценки почек можно также использовать ультразвуковую эхографию. Гиперэхогенность встречается часто как при остром, так и при хроническом почечных заболеваниях; однако заметная гиперэхогенность предполагает токсичность этиленгликолем. Экскреторная урография дает полезные результаты при легкой или умеренной почечной азотемии для подтверждения пиелонефрита, нефролитиаза, уретролитиаза, а также размера и формы почек. Но при этом необходимо соблюдать меры предосторожности во избежание обострения почечного заболевания.

BUN в абдоминальных жидкостях. Обнаружение значительно высокой концентрации мочевины в абдоминальной жидкости, чем в крови, говорит о перфорации мочевых путей. Однако мочевина легко диффундирует через перитонеальную мембрану. Через двое суток после перфорации мочевого пузыря концентрации мочевины в абдоминальной жидкости и в сыворотке могут быть схожими. По этой причине предпочтительней измерение креатинина в жидкостях.

КРЕАТИНИН

Применение. Те же, что и для BUN.

Преимущества: не изменяется под воздействием такого же количества экстраренальных факторов, как BUN; не изменяется скоростью тока мочи.

Лабораторные исследования. Измеряется в сыворотке или плазме (гепарин) спектрофотометрией или измерителями отражения сухих реагентов. Они дают сопоставимые результаты.

Нормальные значения. Собаки и кошки — обычно менее 1,7 мг/мл.

Угрожающие значения. Те же самые, что и для BUN.

Артефакты («Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Препараты, способные изменить результаты. Нефротоксичные препараты (табл. 7.3) могут увеличить концентрацию креатинина.

Причины уменьшенного сывороточного креатинина. Значительная потеря мышечной массы (табл. 7.9) или беременность, которая увеличивает минутный сердечный выброс, и как следствие — GFR.

Причины увеличенного сывороточного креатинина (рис. 7.9 и табл. 7.9). Кормление вареным мясом может увеличить сывороточный креатинин менее чем на 1 мг/мл. Острый миозит и тяжелая мышечная травма относятся к возможным причинам, но их значение остается неизвестным. Уменьшенная гломерулярная фильтрация является основной причиной увеличенных сывороточных концентраций креатинина. Что касается BUN, то

Таблица 7.10

Заболевания/состояния,
которые могут приводить к азотемии
при относительной плотности мочи 1.008—1.029

Острая или хроническая почечная недостаточность
<i>E. coli</i> септицемия/пиометра/простатическое нагноение
Пиелонефрит
Гипоадренокортикоз
Гиперкальциемия
Гипонатриемия
Гипокалинемия
Кетоацидотический или гиперосмотический сахарный диабет
Гиперадренокортикоз с дегидратацией
Несахарный диабет с дегидратацией
Печеночная недостаточность
Обструкция или перфорация мочевых путей
Лечение любой преренальной причины азотемии инфузией или диуретиками

происхождение мочевой фильтрации может быть преренальным, ренальным или постренальным. Относительную плотность мочи используют для дифференциации ренальных и преренальных причин, как описано для BUN. Увеличенная сывороточная концентрация креатинина является показанием для анализа мочи и измерения BUN, а увеличенная сывороточная концентрация креатинина, BUN плюс недостаточно концентрированная моча — для общего анализа крови, биохимического профиля (например, сывороточный натрий, калий, кальций, общий белок, альбумин, глюкоза и Tco_2), а также получения изображения почек.

Концентрация креатинина в абдоминальной жидкости. Этот показатель используют в диагностике уроабдомена. Концентрация креатинина в абдоминальной жидкости существенно более высокая, чем в сыворотке, и является достаточным свидетельством уроабдомена и показанием для положительноконтрастной цистограммы или экскреторной урографии.

КРЕАТИНИН МОЧИ

Применение. Используется при расчетах клиренса или фракционного выделения, а также при оценке значимости протеинурии (соотношение белок мочи:креатинин мочи).

Лабораторные исследования. Измеряется спектрофотометрическими методами.

ФРАКЦИОННАЯ ЭКСКРЕЦИЯ МОЧИ

Применение. Для оценки очищения почек от различных веществ (т.е. натрия, калия, кальция, фосфора, альбумина). В соответствующих разделах рассматривается использование каждого из показателей.

Лабораторные исследования. Применяйте следующую формулу, в которой все значения исследуют по синхронным образцам крови и мочи.

$$\frac{\text{Вещество в моче}}{\text{Вещество в плазме}} \times \frac{\text{Креатинин плазмы}}{\text{Креатинин мочи}} \times 100.$$

КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА

Применение. Этот показатель необходим при подозрении неазотемического почечного заболевания или при серийном наблюдении пациентов с почечным заболеванием. Используют вместе тесты на экзогенный и эндогенный клиренс. Проведению эндогенных тестов препятствует присутствие некреатининовых хромогенов в

плазме, а также необходимость сбора всей мочи, выделенной за сутки. В университете штата Джорджия экзогенный клиренс креатинина применяют у собак.

Лабораторные исследования. Для *эндогенного* клиренса требуется суточный сбор мочи плюс сывороточный образец, взятый приблизительно посередине сбора мочи. Измеряют общий объем мочи, выделенной за сутки, и определяют концентрации креатинина в сыворотке и 3-мл пробы сохраненной мочи. Клиренс вычисляется по формуле:

$$\frac{\text{Объем мочи (мл)} \times \text{Креатинин мочи (мг/мл)}}{\text{Время (мин)} \times \text{Сывороточный креатинин (мг/мл)} \times \text{Вес (кг)}}$$

что дает значение в мл/мин/кг.

Для *экзогенного* клиренса вводят подкожно раствор креатинина (25 мг/мл) в дозе 75–100 мг/кг. Проводят желудочный зонд и вводят объем воды, равный 3% от массы тела. Проводят мочевого катетер и оставляют его на месте. Мочевой пузырь тщательно опорожняют и прополаскивают солевым раствором дважды через 38–40 минут после подкожной инъекции. Через 40 минут после инъекции начинают 20-минутный сбор мочи и взятие сывороточной пробы в начале и конце сбора мочи. Через час начинают второй 20-минутный сбор, с окончательным взятием крови через 80 минут. Определяют объем мочи для каждого 20-минутного сбора плюс три сывороточные и две мочевые концентрации креатинина (из проб каждого 20-минутного сбора). Та же самая формула используется для эндогенного клиренса креатинина, за исключением того, что сывороточной концентрацией креатинина, используемой в расчетах, является среднее двух измеренных сывороточных значений.

Нормальные значения. *Эндогенный тест:* собаки — 2,0–4,5 мл/мин/кг; кошки — 1,6–3,8 мл/мин/кг. *Экзогенный тест:* собаки — 3,5–4,5 мл/мин/кг.

Угрожающие значения. Не установлены.

Артефакты. Все, что влияет на измерение креатинина, может повлиять на этот тест (*подраздел «Креатинин»*). Неполный сбор мочи, выделенной за весь период, становится причиной значительных ошибок. Измерение некреатининовых хромогенов в плазме как креатинина ложно снижает эндогенные значения клиренса креатинина.

Лекарственная терапия и другие факторы, способные изменить результаты. Уменьшенный клиренс креатинина может быть следствием нефротоксичных препаратов (*табл. 7.3*). Со-

ояние обезвоживания влияет на GFR, и поэтому инфузионная терапия может повлиять на результаты.

Причины уменьшенного клиренса креатинина. Уменьшенная GFR — основная причина уменьшенного клиренса креатинина. У животных с отсутствием дегидратации, обструкции или прободения мочевых путей, почечная дисфункция является наиболее вероятной причиной уменьшенной GFR (уменьшенный минутный сердечный выброс и субклиническая дегидратация — возможные причины). Применение водной нагрузки в начале экзогенного клиренса креатинина проводится во избежание дегидратации. Уменьшенный клиренс креатинина у пациента при почках нормального размера с отсутствием рубцовых изменений может быть причиной для почечной биопсии и измерения кровяного давления.

Причины увеличенного клиренса креатинина. Не важны.

ФОСФОР

Сывороточные концентрации фосфора могут увеличиваться у пациентов с уменьшенной GFR (особенно вследствие острой почечной недостаточности). У больных с хронической почечной недостаточностью важен контроль за гиперфосфатемией, помогающий справиться с кальцинозом почек и вторичным гиперпаратиреозом. Более подробно сывороточный фосфор рассматривается в гл. 8.

КАМНИ

Мочевые камни могут вызвать уретральную обструкцию (анурия-олигурия, азотемия, уремия), цистит/уретрит (дизурия, гематурия), непроходимость мочеточников или почечных лоханок (азотемия, уремия) и деструкцию почечной ткани (азотемия, уремия). Возможность камней должна быть рассмотрена у любого пациента с мочевой непроходимостью, устойчивой или рецидивирующей UTI, гематурией или почечной недостаточностью неизвестной этиологии. Уролиты диагностируют посредством физического осмотра (т.е. пальпация мочевого пузыря или уретры, либо мочевого катетеризация), обзорной или контрастной рентгенографии (некоторые камни являются рентгенопрозрачными) или ультразвуковой эхографии. Все камни, удаленные или вышедшие самостоятельно, должны пройти количественный анализ. Необходимо также посеять мочу. Многие уролиты собак являются струвитами и образуются вторично к подщелачиванию мочи уреазпродуцирующими бактериями (в основном *Staphylococcus*, *Proteus* spp.), тогда как другие типы вызывают UTI вторично к тканевому повреждению. Следовательно,

инфекция стала причиной образования струвитного камня, если только моча не щелочная и не выделяется уреазпродуцирующий организм. Даже в такой ситуации идентичность камня можно лишь предполагать. Если терапия не дает предполагаемых результатов, камни следует извлечь и отправить на анализ. Точное определение кристаллоидного состава камней важно для профилактики и соответствующего медикаментозного разрушения.

Анализ камней

Применение. Все мочевые камни следует исследовать на минеральное содержание.

Преимущество: определяет тип камня.

Недостаток: необходимость отсылать камни в лаборатории, оснащенные надлежащим оборудованием для анализа.

Лабораторные исследования. Камни наиболее часто анализируют оптической кристаллографией, дифракцией рентгеновских лучей, а также химическим анализом. Менее часто используемые методы включают сканирующую электронную микроскопию, электронную микропробу и инфракрасную спектроскопию. Кристаллография и дифракция дают точные результаты, но химический анализ — нет.

Артефакты. Химический или качественный анализ полон неточностей. Этот тест использовать нельзя.

Причины камней. Предмет слишком экстенсивен для обсуждения здесь. Заинтересованные читатели могут обратиться к соответствующим источникам (Osborne and Finco, 1995).

Литература

- Barsanti JA: Genitourinary infections. In Greene CE (ed): Infectious Diseases of the Dog and Cat. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.
- Barsanti JA, DiBartola SP, Finco DR: Diagnostic approach to polyuria/polydipsia. In Bonagura JD (ed): Kirk's Current Veterinary Therapy XIII. Philadelphia, WB Saunders, 1999.
- Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 1–37, 186–305.
- Glick MR, Ryder KW, Glick SJ: Interferographs: User's Guide to Interferences in Clinical Chemistry Instruments. 2nd ed. Indianapolis, Science Enterprises, 1991.
- Grooters AM, Biller DS: Ultrasonographic findings in renal diseases. In Bonagura JD (ed): Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 933–936.
- Hamilton GC: Use of the clinical laboratory in emergency medicine: I. Emerg Med Clin North Am 1986; 4:1–210.
- Krawiec DR, Itkin RJ: When and how to measure glomerular filtration rate and effective renal plasma flow. In Bonagura JD (ed): Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 931–932.

Нарушения эндокринной системы, метаболизма и жирового обмена

- Кальций
- Фосфор
- Магний
- Паратиреоидный гормон
- Глюкоза
- Инсулин
- Тест стимуляции секреции инсулина
- Гиперлипидемия
- Холестерин
- Триглицериды
- Электрофорез липопротеинов
- Тироксин (T_4)
- 3,5,3'-Трийодтиронин (T_3)
- Свободный тироксин
- Эндogenous тиреостимулирующий гормон у собак

- Аутоантитела к тироксину
- Аутоантитела к тиреоглобулину
- Тест супрессии T_3
- Тест стимуляции тиреостимулирующего гормона
- Тест стимуляции тиреотропинвысвобождающего гормона
- Адренокортикотропный гормон гипофиза
- Плазменный кортизол
- Тест стимуляции адренокортикотропного гормона
- Тест супрессии низкими дозами дексаметазона
- Комбинированный тест супрессии дексаметазона-стимуляции АСТН
- Тест супрессии высокими дозами дексаметазона
- Отношение кортизол мочи:креатинин
- Плазменный альдостерон

КАЛЬЦИЙ

Клинические признаки. У пациентов с гиперкальциемией может присутствовать сонливость, анорексия, тошнота, запор, слабость, полидипсия и полиурия, а с гипокальциемией — зуд, беспокойство, тремор мышц, фасцикуляция, судороги задних конечностей, тетания или припадки. Также могут наблюдаться азотемия, размягчение костей и некоторые отклонения в электрокардиограмме (удлинение QT-интервала в нормальном QRS комплексе или беспричинные желудочковые экстрасистолы).

Лабораторные исследования. Исследуется количественное содержание кальция в сыворотке, гепаринизированной плазме и моче спектрофотометрическими методами. С помощью большинства автоматических и других анализаторов можно оценить концентрацию общего кальция в сыворотке, из которого примерно 50% приходится на биологически активный, ионизированный кальций, 40% — на кальций, связанный с белком, и 10% — на соединения кальция. В случае гипоальбуминемии общий уровень кальция в крови снижается,

так как почти половина его находится в связанном с белком состоянии. У собак необходимо делать коррекцию на гипоальбуминемию, используя одну из следующих формул (Meuten et al., 1982):

$$\begin{aligned} \text{Корректированный кальций (мг/мл)} &= \\ &= \text{общий кальций (мг/мл)} - \text{альбумин (г/мл)} + 3.5; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Корректированный кальций (мг/мл)} &= \\ &= \text{общий кальций (мг/мл)} - [0.4 \times \\ &\times \text{белок сыворотки (г/мл)}] + 3.3. \end{aligned}$$

Эти формулы не могут быть использованы для кошек (Flanders et al., 1989). Биологически активный, ионизированный кальций у них может быть определен напрямую. Для этого необходимо правильно брать пробу для теста, использовать специальный инструмент и регулировать активную кислотность.

Нормальный уровень содержания общего и ионизированного кальция в сыворотке.

Взрослые животные:

общий кальций — 9,0–11,5 мг/мл;

ионизированный кальций — 1,12–1,42 ммоль/л.

(Примеч.: Содержание общего кальция в восемь раз превышает содержание ионизированного.)

Для перевода из мг/дл в ммоль/л умножьте на 0,25.

Молодые животные: у щенков и котят до шести месяцев общий уровень содержания кальция в сыворотке на 1 мг/мл меньше, чем у взрослых животных, а у щенков преимущественно крупных и гигантских пород в возрасте до 12 месяцев — на 1 мг/мл выше, чем у взрослых животных.

Критический уровень содержания кальция. Общий уровень содержания кальция ниже 7,0 мг/мл (тетания). *Примеч.:* Критический уровень содержания кальция варьирует в зависимости от pH. Чем ниже pH крови (выше кислотность крови), тем меньший уровень кальция может содержаться без проявления клинических признаков и наоборот. Если общий уровень содержания кальция превышает 16 мг/дл (в зависимости от концентрации альбумина в крови), может возникнуть острая почечная недостаточность и токсикоз сердечной мышцы.

Артефакты. Неверное определение пониженного содержания — лабораторная ошибка. К причинам определения повышенного содержания относятся: лабораторная ошибка, дегидратация (незначительное повышение) и повышение после приема пищи. (раздел «Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях».)

Препараты, влияющие на содержание кальция в крови. Гипокальциемия может быть вызвана применением митрамицина, этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), глюкагона, противосудорожных препаратов, цитрата, флуорида, глюкокортикоидов, клизм с содержанием фосфатов и внутривенным введением фосфатов (например, фосфата калия).

Гиперкальциемия — следствие применения витамина D, эстрогена, прогестерона, тестостерона, анаболических стероидных средств, парентерального введения кальция, избыточного потребления закрепляющих фосфатсодержащих средств, попадания в организм холекальциферолсодержащих средств для уничтожения грызунов.

Причины, вызывающие гиперкальциемию. У собак гиперкальциемия чаще всего возникает при злокачественной опухоли, не имеющей отношения к паращитовидной железе (то есть гиперкальциемия по причине опухоли). Такой является, например, лимфосаркома (табл. 8.1).

Другие гемолимфатические злокачественные опухоли (лимфоцитарный лейкоз, множественная миелома, миелопролиферативные нарушения), карцинома апокриновой железы анального мешка

Причины гиперкальциемии у собак и кошек

Злокачественные новообразования*

Гемолимфатические опухоли

Лимфома/лимфоцитарный лейкоз

Множественная миелома

Миелопролиферативные нарушения

Опухоли плотных тканей с метастазами в костную ткань или без них

Аденокарцинома апокриновой железы

Аденокарцинома молочной железы

Аденокарцинома простаты

Плоскоклеточная карцинома

Аденокарцинома щитовидной железы

Нарушения эндокринной системы

Первичный гиперпаратиреоз

Гипоадренокортицизм

Токсическое действие

Гипервитаминоз D

Холекальцифероловые средства против грызунов

Почечная недостаточность

Заболевания костной ткани незлокачественного характера (редко)

Остеомиелит

Гипертрофическая остео дистрофия

Гранулематозная болезнь (редко)

Грибковая инфекция (например, бластомикоз)

Гематологические нарушения

Гемоконцентрация

Гиперпротеинемия

Ятрогенные причины (редко)

Избыточное потребление кальция

Избыточное оральное применение фосфатсодержащих закрепляющих средств

Случайные факторы

Липемия

Корм

Щенки крупных пород в возрасте до 12 месяцев

Лабораторная ошибка*

* Основная причина.

и опухоли мягких тканей, метастазирующие в костную ткань (например, аденокарцинома молочной железы) также могут вызвать гиперкальциемию. Реже встречается гиперкальциемия по причине первичного гиперпаратиреоза, хронической почечной недостаточности, гипоадренокортицизма и гиповитаминоза D (например, токсическое действие холекальциферола, содержащегося в средствах для уничтожения грызунов). У кошек гиперкальциемия встречается редко и обычно возникает из-за злокачественных новообразований (особенно лимфосаркомы или плоскоклеточной карциномы) или первичного гиперпаратиреоза.

Перед тем, как искать причину, вызвавшую гиперкальциемию, необходимо подтвердить ее наличие, взяв пробу крови на голодный желудок. Часто причина гиперкальциемии становится ясной из истории болезни, осмотра пациента (включая и ректальное обследование) и клинического обследования (т.е. общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, анализ мочи; рис. 8.1)

Необходимо обратить особое внимание на содержание фосфора в сыворотке, азота в моче и на

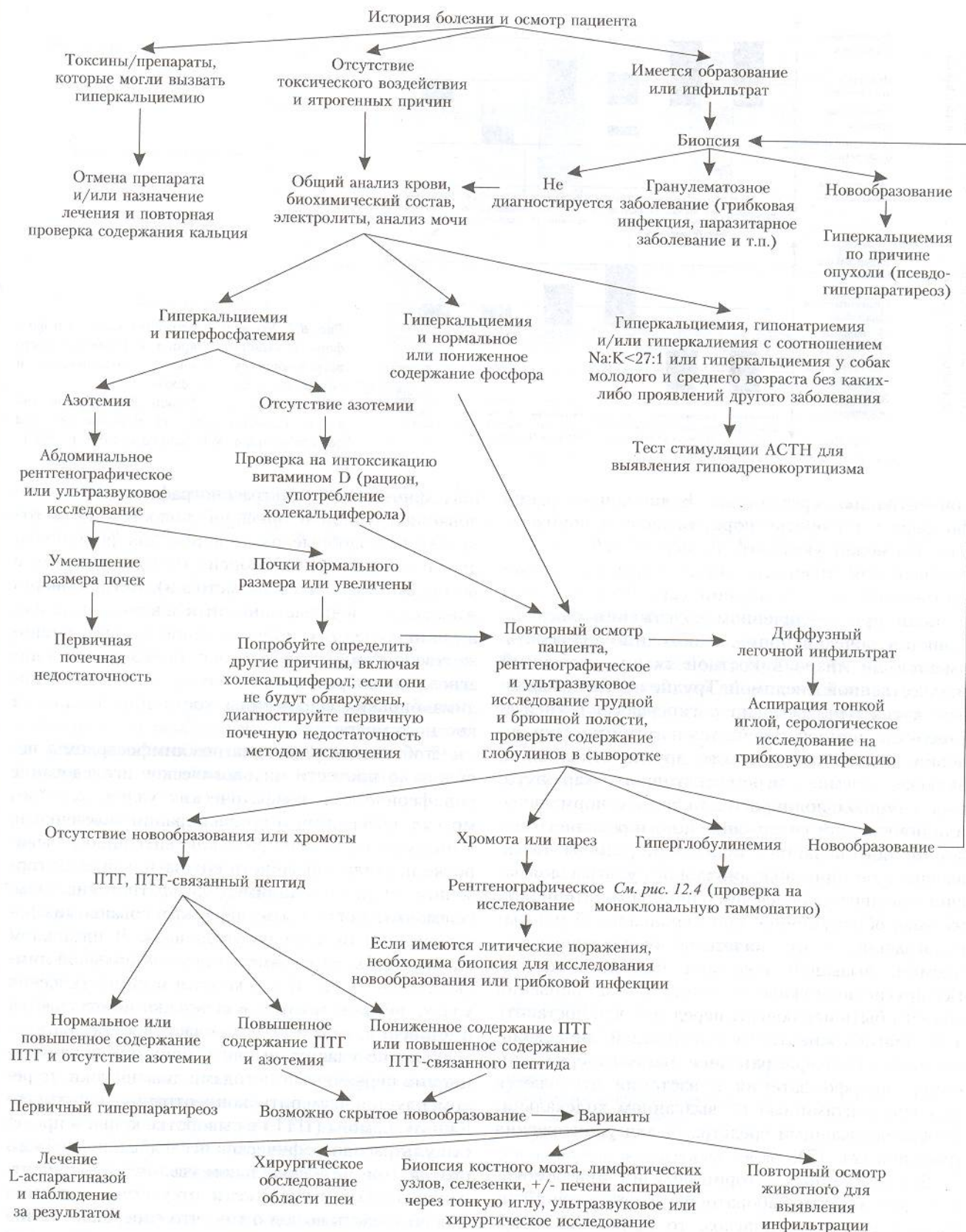


Рис. 8.1. Методы диагностики гиперкальциемии у собак и кошек.

АСТН — адренокортикотропный гормон; ПТГ — паратиреоидный гормон.

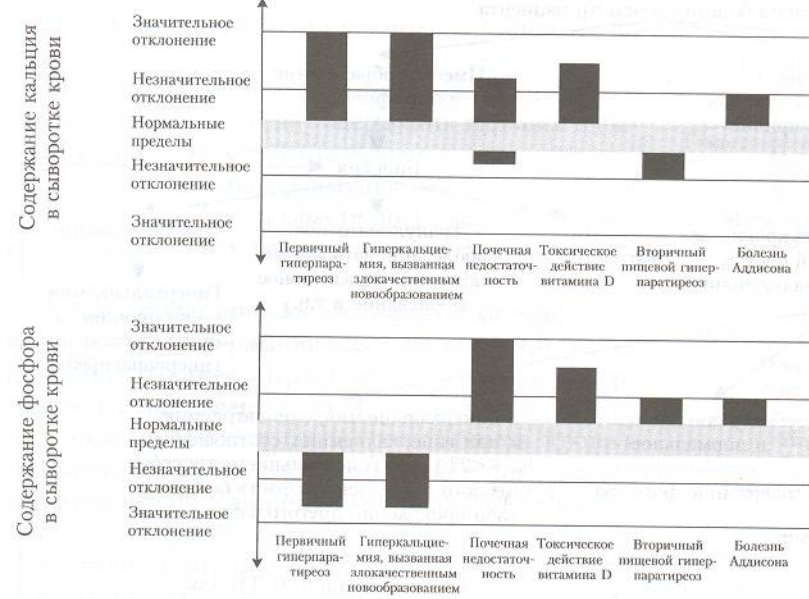


Рис. 8.2. Уровень содержания кальция и фосфора в сыворотке крови в наиболее часто встречающихся случаях гиперкальциемии и гиперпаратиреоза у собак.

(По Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 461.)

концентрацию креатинина. Если концентрация фосфора в сыворотке нормальная или пониженная, это может указывать на первичный гиперпаратиреоз или гиперкальциемию вследствие злокачественного новообразования (рис. 8.2).

Если при увеличенном содержании фосфора функция почек в норме, необходимо проверить, имеется ли лизис в костной ткани, вызванный множественной миеломой. Трудно поставить диагноз, когда одновременно с гиперфосфатемией и гиперкальциемией отмечается и азотемия. При условии, что в наличии есть другие отклонения, включая анемию нерегенеративного характера, изостенурию с полиурией или без нее, нормальное или пониженное содержание ионизированного сывороточного кальция, уменьшение размера почек, выявленное при абдоминальной ультразвукографии, увеличение более чем одной паращитовидной железы, обнаруженное при цервикальной ультразвукографии, то это свидетельствует о гиперкальциемии, вызванной почечной недостаточностью. Все другие возможные причины ее возникновения должны быть исключены перед тем, как поставить этот диагноз животному с азотемией, гиперкальциемией и гиперфосфатемией. Часто гиперкальциемия, гиперфосфатемия и азотемия отмечаются при гипервитаминозе D, вызванном холекальциферолсодержащими средствами для уничтожения грызунов (гл. 17).

Если из данных истории болезни, при осмотре и по результатам лабораторных исследований не удастся поставить диагноз, то причиной гиперкальциемии скорее всего могут быть злокачественные новообразования или первичный гиперпаратиреоз. Для выявления новообразований в мягких тканях, органомегалии, лимфаденопатии или отклонений в эхогенности органов проводят рентге-

нографические и ультразвукографические исследования грудной и брюшной полостей. Если отмечаются подобные отклонения, для постановки диагноза необходима биопсия (чрескожная или с помощью хирургических методов). Когда обнаруживаются отдельные зоны лизиса в позвонках или в длинных костях, то это свидетельствует о множественной миеломе. Для постановки точного диагноза новообразования в костном мозге необходима биопсия сердцевинки кости или аспирация костного мозга.

Чтобы подтвердить диагноз лимфосаркомы, необходимо провести цитологическое исследование периферических лимфатических узлов, костного мозга и содержимого при аспирации селезенки и, по возможности, измерить концентрацию в сыворотке пептида, связанного с паратиреоидным гормоном. Органы (например, лимфатические узлы, селезенка) могут быть инфильтрированы лимфосаркомой и внешне не увеличены. В идеальном случае необходимо измерить самый большой лимфатический узел. Но даже если в лимфатических узлах, костном мозге и в селезенке не отмечается отклонений, то это не исключает лимфосаркому.

Если не удастся выявить причину гиперкальциемии первичными методами диагностики, то рекомендуется измерить концентрацию паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови и провести ультразвукографическое исследование шейного отдела. При незначительном увеличении концентрации ПТГ в сыворотке и отсутствии азотемии можно сделать вывод о том, что гиперкальциемия возникла вследствие первичного гиперпаратиреоза (рис. 8.3) (Torgance and Nachreiner, 1989).

Если при гиперкальциемии не обнаруживаются отклонения концентрации ПТГ в сыворотке, то первичный гиперпаратиреоз можно исключить.

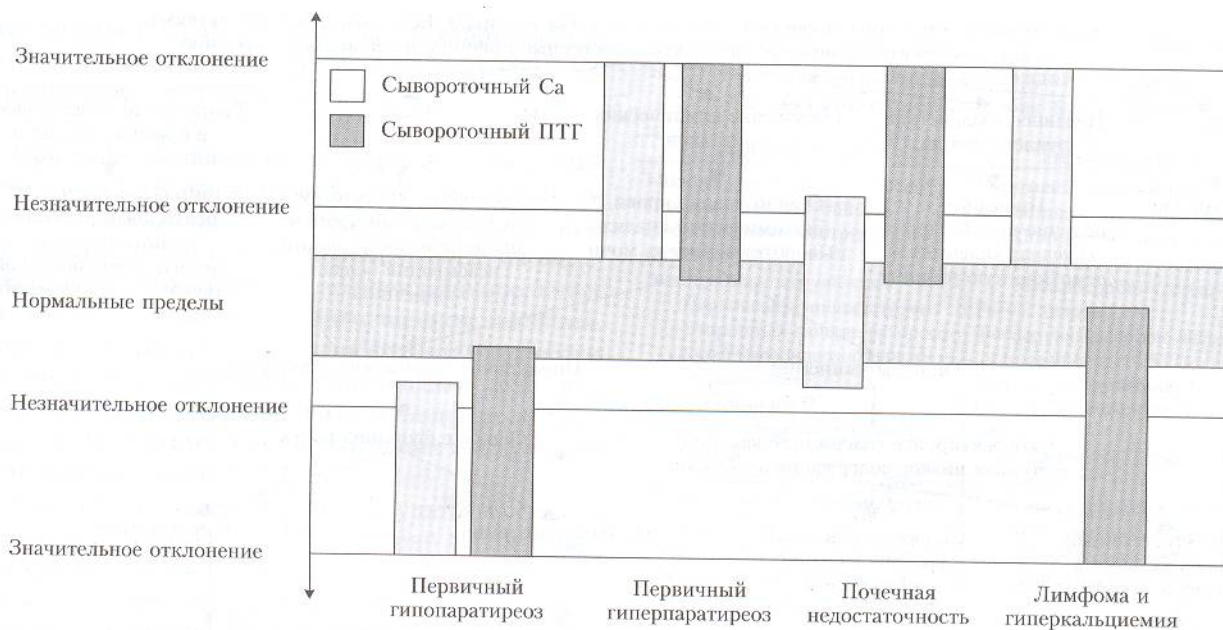


Рис. 8.3. Пределы концентраций кальция (Ca) и паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке при наиболее часто встречающихся нарушениях, вызывающих изменения концентрации сывороточного кальция или нарушение функции паращитовидной железы. (По Nelson RW, Couto CG.: Essentials of Small Animal Internal Medicine. St. Louis, Mosby-Year Book, 1992, p. 539.)

Азотемия вызывает вторичный почечный гиперпаратиреоз и повышение концентрации ПТГ в сыворотке, что затрудняет интерпретацию повышения содержания ПТГ в сыворотке у животного с азотемией и гиперкальциемией. Если невозможно определить причину, вызвавшую гиперкальциемию у животного, то необходимо провести хирургическое исследование области шеи или назначить L-аспарагиназу и наблюдать за изменением уровня кальция в сыворотке крови. При условии, что гиперкальциемия возникла из-за лимфосаркомы, то после внутривенного введения L-аспарагиназы через 48 часов должно произойти заметное снижение содержания кальция в сыворотке.

Причины, вызывающие гипокальциемию.

Чаще всего гипокальциемия возникает вследствие гипоальбуминемии, и при этом ее клинические признаки не проявляются (табл. 8.2).

Причины гипоальбуминемии и ее диагностика описаны в гл. 12. Обычно значительная гипокальциемия, которая может угрожать жизни, возникает при послеродовой тетании, первичном гипопаратиреозе или хирургическом вмешательстве (т. е. после тиреоидэктомии у кошек с гипертиреозом). При послеродовой тетании, несмотря на незначительную гипокальциемию (7 мг/мл), клинические признаки могут быть сильно выражены, так как повышенная щелочность крови снижает содержание в ней ионизированного кальция, что и приводит к проявлению клинических признаков, соответствующих гораздо меньшей концентрации кальция в крови. Острая или хроническая почечная недостаточность, токсическое действие эти-

ленгликоля, острый панкреатит и синдромы мальабсорбции в кишечнике обычно сопровождаются незначительной гипокальциемией, протекающей бессимптомно (табл. 8.2). *Примеч.:* Использование липазы сыворотки для диагностики острого панкреатита достаточно спорно (гл. 9); лучше провести ультразвуграфическое исследование брюшной полости. У нелактирующих собак и кошек с клиническими признаками гипокальциемии, у которых не отмечается азотемия, скорее всего присутствует первичный гипопаратиреоз. Низкое содержание ПТГ в сыворотке подтверждает этот диагноз (рис. 8.3; Torrance and Nachreiner, 1989).

Таблица 8.2

Причины гипокальциемии у собак и кошек

Гипоальбуминемия*
Эндокринные нарушения
Первичный гипопаратиреоз
Вторичный почечный гиперпаратиреоз* +
Вторичный пищевой гиперпаратиреоз*
Послеродовая тетания (эклампсия)*
Токсическое действие этиленгликоля*
Почечная недостаточность* +
Острый панкреатит*
Синдромы мальабсорбции в кишечнике*
Гипомагниемия*
Лекарственные препараты
См. текст
Ятрогенные причины
Тиреоидэктомия (билатеральная)*
Хирургия щитовидной железы
Лабораторная ошибка*

* Частая причина.

+ Редко вызывает клинические признаки гипокальциемии.



Рис. 8.4. Методы диагностики гипокальциемии у собак и кошек.

Чтобы картина стала вполне ясной, необходимо определить концентрацию общего кальция в сыворотке и скорректировать ее с низкой концентрацией общего белка или альбумина в сыворотке. Обычно для постановки диагноза достаточно ознакомиться с историей болезни, провести осмотр и лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, анализ мочи), а также ультразвуграфию брюшной полости (рис. 8.4).

ФОСФОР

Клинические признаки. Те же, что и у пациентов с нарушением обмена кальция, а также гемолиз по неустановленной причине, припадки или повышение концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Лабораторные исследования. Проверка содержания фосфора в сыворотке, гепаринизированной плазме и в моче в виде неорганического фосфора спектрофотометрическими методами.

Нормальный уровень содержания фосфора.

Взрослые животные: 3,0–6,0 мг/мл.

Молодые животные: у щенков (до 12 месяцев), особенно крупных и гигантских пород, и у котят (до шести месяцев) концентрация фосфора выше (щенки — 4–9 мг/мл; котята — 4–8 мг/мл), чем у

взрослых животных. В возрасте около 12 месяцев концентрация фосфора должна снизиться до нормы для взрослых животных.

Для перевода из мг/мл в ммоль/л умножьте на 0,323.

Критический уровень содержания фосфора. Менее чем 1,5 мг/мл (гемолиз, неврологические проявления).

Артефакты. Неверное определение повышенного содержания: после приема пищи происходят незначительные изменения. (раздел «Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях».)

Препараты, влияющие на содержание фосфора. Гипофосфатемия может быть вызвана применением фосфатсвязывающих антацидных препаратов, анестетиков, противосудорожных препаратов, бикарбоната, диуретиков, инсулина, парентеральным введением глюкозы, передозированием, митрамицином и салицилатами. Причинами гиперфосфатемии могут быть фосфатсодержащие клизмы, назначенные кошкам или мелким собакам с запором, внутривенное введение фосфата калия, анаболические стероидные средства, препараты, содержащие

щие витамин D, фуросемид, гидрохлортиазид и миноциклин. Тетрациклины оказывают различное влияние на содержание фосфора.

Причины, вызывающие гиперфосфатемию. Она может быть вызвана повышенным всасыванием фосфатов в кишечнике, пониженным выведением фосфатов с мочой или их перемещением из внутриклеточного пространства во внеклеточное, которое схоже с подобным перемещением кальция. Чаще всего причиной гиперфосфатемии являются почечная недостаточность, токсическое действие витамина D (отравление холекальциферолсодержащими средствами для уничтожения грызунов) и гипопаратиреоз (табл. 8.3).

Учитывая историю болезни, результаты осмотра пациента, лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, анализ мочи) практически всегда можно определить причину нарушения. При наличии азотемии может потребоваться проведение дополнительных тестов для определения преренального, ренального или постренального характера азотемии (гл. 7). Диагностика первичного гипопаратиреоза описана в подразделе «Причины, вызывающие гипокальциемию». У котиков с признаками гипертиреоза (потеря веса, полифагия и беспокойство), но с отсутствием азотемии необходимо проверить концентрацию тироксина в сыворотке. Рентгенографическими исследованиями можно выявить костную неоплазию.

Причины, вызывающие гипопосфатемию. Она может быть вызвана пониженной абсорбцией фосфатов в желудочно-кишечном тракте, повышенным выведением фосфатов с мочой или их переходом из внеклеточного во внутриклеточное пространство. Гипопосфатемия в основном сопровождается гиперкальциемией вследствие злокачественных новообразований (лимфосаркома), первичного гиперпаратиреоза, интенсивного лечения диабетического кетоацидоза (DKA) или неправильного питания истощенных животных (табл. 8.3). Переход фосфатов из внутриклеточного пространства во внеклеточное и обратно сходен с переходом калия. Факторы, стимулирующие переход калия во внутриклеточное пространство (например, алкалоз, инсулин, внутривенное введение глюкозы), также влияют на перемещение фосфатов.

При оценке гипопосфатемии сначала необходимо исключить артефакты и ятрогенные причины. Часто незначительной гипопосфатемией (>20 мг/мл), не сопровождающейся гиперкальциемией, не придают значение, если у животного не отмечается кетоацидоз (раздел «Причины гипергликемии»). Если одновременно присутствует гиперкальциемия, необходимо провести ее диагностику вследствие присутствия злокачественного новооб-

Таблица 8.3

Причины изменения содержания фосфора в сыворотке крови у собак и у кошек

Гиперфосфатемия	Гипопосфатемия
Молодые растущие животные*	Пониженное всасывание в кишечнике
Почечная недостаточность*	Пониженное поступление с кормом
Преренальная и постренальная азотемия*	Мальабсорбция, стеаторея
Эндокринные нарушения	Рвота, диарея
Первичный гипопаратиреоз	Фосфатсвязывающие антицидные препараты*
Вторичный гиперпаратиреоз	Недостаток витамина D
Гипертиреозидизм (кошки)	Повышенное выделение с мочой
Акромегалия	Первичный гиперпаратиреоз
Гипервитаминоз D	Гиперкальциемия по причине злокачественного новообразования*
Избыточное поступление с пищей	Диабетический кетоацидоз*
Холекальциферолсодержащие средства против грызунов*	Гиперадренокортицизм
Токсическое действие жасмина	Синдром Фанкони (расстройство функции почечных канальцев)
Остеолитические поражения костей (опухоли)	Применение диуретиков
Рабдомиолиз	Гипотермия при вездо-ровании
Травма	Гиперальдостеронизм
Некроз	Парентеральное введение больших объемов жидко-стей
Лекарственные препараты — (см. текст)	Чрезклеточные перемещения
Ятрогенные причины	Введение инсулина*
Внутривенное введение фосфора	Введение бикарбонатов*
Фосфатсодержащие клизмы	Внутривенное введение глюкозы*
Лабораторная ошибка	Перекормливание
	Респираторный и дыха-тельный алкалоз
	Гипомагниемия

* Частая причина.

разования и первичного гиперпаратиреоза (подраздел «Причины, вызывающие гиперкальциемию»).

МАГНИЙ

Клинические признаки. Собаки и кошки с нарушениями и предрасполагающими факторами, описанными в табл. 8.4, которые сопровождают гипо- и гипермагниемией. Особенно это животные с беспричинной гипокальциемией (гипомагниемия подавляет действие ПТГ и стимулирует отложение кальция в костную ткань); гипокальциемией, не устраняемой парентеральным введением калия, (гипомагниемия — вызывает нефропатию, сопровождающуюся потерей калия); DKA (в первые 24 часа лечения может развиваться гипомагниемия). Сюда следует добавить сердечную аритмию, не поддающуюся стандартному лечению, беспричинную мышечную слабость (включая дисфагию и диспноэ), фасцикулярные подергивания мышц или припадки.

Причины изменения содержания магния в сыворотке крови у собак и кошек

Гипомагниемия

- Желудочно-кишечные расстройства
 - Неадекватное поступление с пищей
 - Хронические диарея и рвота
 - Синдромы мальабсорбции
 - Острый панкреатит
 - Печеночный холестаз
 - Назогастральная аспирация
- Нарушения функции почек
 - Гломерулонефрит
 - Острый некроз почечных канальцев
 - Постобструктивный диурез
 - Поражение почечных канальцев под действием лекарств (аминогликозиды, цисплатин)
 - Длительное внутривенное введение растворов
 - Диуретики
 - Применение наперстянки
 - Гиперкальциемия
 - Гипокалиемия
- Эндокринные нарушения
 - Диабетический кетоацидоз
 - Гипертиреоз
 - Первичный гиперпаратиреоз
 - Первичный гиперальдостеронизм
- Другие причины
 - Резкое назначение инсулина, глюкозы, аминокислот
 - Сепсис
 - Гипотермия
 - Массивное переливание крови
 - Перитонеальный диализ, гемодиализ
 - Парентеральное питание

Гипермагниемия

- Почечная недостаточность, почечная кома
- Избыточное оральное потребление магнийсодержащих препаратов (антациды, слабительные)
- Избыточное парентеральное введение (растворы, содержащие Mg^{+2})

Лабораторные исследования. Оценка содержания магния в сыворотке или в моче спектрофотометрическими методами. Измерение уровня ионизированного магния в сыворотке с помощью ион-селективного электрода дает возможность более точно оценить общее содержание магния. К другим методам относятся ультрафильтрация магния и оценка содержания магния в мононуклеоцитах.

Нормальный уровень содержания. 1,8–2,5 мг/мл.

Критический уровень содержания. Клинические признаки гипомагниемии развиваются по-разному, но, возможно, стоит начать лечение, если концентрация магния будет менее 1,0 мг/мл. При содержании магния в сыворотке более 10 мг/мл отмечаются угнетение дыхания, апноэ, кома и остановка сердца у людей.

Артефакты (раздел «Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Препараты, влияющие на содержание магния в сыворотке крови. Гипомагниемия может возникнуть при поражении почечных канальцев, вызванном лекарственными препаратами (например, цисплатин, аминогликозиды, амфотерицин-В), при применении диуретиков (фуросемид и тиазиды), наперстянки, инсулина, глюкозы, аминокислот, при массивном переливании крови и введении растворов для полноценного парентерального питания. Гипермагниемия отмечается при применении магнийсодержащих препаратов (особенно оральных антацидных и слабительных), при хроническом употреблении аспирина, лития и прогестагенов.

Причины гипомагниемии. Она может появиться в результате недостаточного поступления магния с пищей или недостаточного его всасывания в желудочно-кишечном тракте (заболевание тонкого кишечника, вызывающее мальабсорбцию), потерь магния через желудочно-кишечный тракт (продолжительные рвота, диарея), повышенного выделения магния с мочой (интерстициальный нефрит, диуретики), а также перемещения катионов из внеклеточного пространства во внутриклеточное. Чаще всего клинически проявляющаяся гипомагниемия наблюдается при пониженном всасывании магния в тонком кишечнике, нарушениях функции почек, сопровождающихся повышенным выделением мочи, осмотическом диурезе, ДКА и перемещении ионов калия, магния и фосфатов из внеклеточного пространства во внутриклеточное, которое происходит в течение первых 24 часов назначения ДКА (табл. 8.4). Магний в основном содержится во внутриклеточном пространстве. Перемещение катионов магния между внутриклеточным и внеклеточным пространством аналогично перемещению ионов калия. Факторы, вызывающие перемещение калия во внутриклеточное пространство (алкалоз, инсулин, внутривенное введение глюкозы), так же действуют на ионы магния. Во время внутривенных вливаний концентрация магния в сыворотке крови может значительно снизиться (<1 мг/мл) по причине эффекта разбавления и из-за перемещения магния во внутриклеточное пространство под воздействием инсулина и бикарбонатов.

Гипомагниемии достаточно сложно выявить лабораторными методами, так как не существует простого, быстрого и точного лабораторного теста для определения общего содержания магния. Приблизительно 1% общего содержания магния в организме находится в сыворотке крови, поэтому его концентрация в сыворотке недостаточно отражает общее содержание магния. При нормальной концентрации магния в сыворотке крови общее его содержание в организме может быть понижено. Но если концентрация магния в сыворотке понижена,

свидетельствует об общей недостаточности в организме. Чтобы установить этиологию такого нарушения, достаточно ознакомиться с историей болезни, провести осмотр животного и лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, анализ мочи) (табл. 8.4).

Причины, вызывающие гипермагниезмию. Она может возникнуть у животных с почечной недостаточностью (табл. 8.4) или иметь ятрогенный характер после избыточного потребления магния (внутривенное введение, антацидные препараты, слабительные). Так как обычно избытки магния быстро выводятся нормально функционирующими почками, то можно сделать вывод, что гипермагниезмия, возникшая по ятрогенным причинам, свидетельствует о почечной недостаточности. Гипермагниезмию можно определить по концентрации магния в сыворотке крови. По данным истории болезни, результатам осмотра и лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, анализ мочи) обычно выявляют причину гипермагниезмии.

ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН

Применение. Содержание паратиреоидного гормона определяется для диагностики первичного гиперпаратиреоза и гипопаратиреоза у животных с гиперкальциемией и гипокальциемией соответственно.

Достоинства: возможность постановки диагноза на первичный паратиреоз без хирургического вмешательства.

Недостатки: ограниченная доступность имеющих ценность проб ПТГ; при перевозке пробы должны быть заморожены; азотемия затрудняет интерпретацию результатов.

Лабораторные исследования. Содержание ПТГ в сыворотке оценивается радиоиммуноанализом. После свертывания крови пробу необходимо как можно быстрее отцентрифугировать, заморозить и перевести в замороженном состоянии в лабораторию. В нескольких пробах оцениваются разные части молекулы ПТГ, и у одного и того же пациента взятые пробы могут дать разные результаты. В «двусторонней» системе взятия проб используется два разных типа поликлональных антител для оценки средней и С-концевой части с 39 по 84 аминокислоту и N-концевой части с 1 по 34 аминокислоту ПТГ одновременно. Этот тест подходит для измерения концентрации ПТГ у собак и кошек и осуществляется многими ветеринарными лабораториями.

Нормальный уровень содержания. Этот показатель равен 2–13 пмоль/л. Он может варьировать в

зависимости от применения лабораторного метода.

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Артефакты. Длительное хранение образца или его перевозка в незамороженном состоянии могут дать неверные результаты.

Препараты, влияющие на содержание ПТГ в сыворотке крови. Применение любых лекарств, влияющих на содержание кальция в сыворотке крови, вызывает изменение концентрации ПТГ в сыворотке крови (подраздел «Препараты, влияющие на содержание кальция в крови»). Препараты, снижающие содержание кальция в сыворотке, могут вызвать повышение содержания ПТГ и наоборот.

Причины, вызывающие повышение концентрации ПТГ в сыворотке крови. Повышение концентрации ПТГ в сыворотке может быть вызвано такими заболеваниями, как первичный гиперпаратиреоз, вторичный почечный гиперпаратиреоз, вторичный гиперпаратиреоз из-за нарушения питания и другими нарушениями, не относящимися к паращитовидной железе, но вызывающими гипокальциемию (подраздел «Причины, вызывающие гипокальциемию»). Если у пациента концентрация ПТГ в сыворотке находится в средних пределах или повышена и отмечается гиперкальциемия на фоне нормальной почечной функции, то это однозначно свидетельствует о первичном гиперпаратиреозе (рис. 8.3) (Kallet et al., 1991; Torgance and Nachreiner, 1989). У животных с гиперкальциемией, не связанной с функцией паращитовидной железы, концентрация ПТГ в сыворотке понижена или вообще не определяется. Она может быть повышенной у животных с почечной недостаточностью из-за вторичного почечного гиперпаратиреоза. У таких животных концентрация кальция в сыворотке обычно находится в пределах нормы, но может быть пониженной или, что бывает реже, повышенной при хронической почечной недостаточности последней стадии. У животных со вторичным гиперпаратиреозом вследствие нарушения питания содержание кальция находится в нижних пределах нормы или ниже нормы.

Причины, вызывающие снижение концентрации ПТГ в сыворотке крови. Если у животного с гипокальциемией в сыворотке невозможно обнаружить ПТГ, это свидетельствует о первичном гипопаратиреозе. У пациентов с гипокальциемией, не связанной с функцией паращитовидной железы, концентрация ПТГ должна быть в пределах нормы

или повышена. При гипокальциемии, не связанной с функцией паращитовидной железы (*подраздел «Причины, вызывающие гипокальциемию»*), концентрация ПТГ также понижена или не определяется. Исключение — гиперкальциемия при хронической почечной недостаточности.

ГЛЮКОЗА

Клинические признаки. У пациентов обнаруживаются полиурия, полидипсия, случаются слабость, кома, изменение поведения или апоплексический удар (частичный или полный). Также необходимо проверить содержание глюкозы у пациентов с печеночной недостаточностью или с недостаточностью надпочечников, острым сепсисом, панкреатической неоплазией, глюкозурией или у пациентов, получающих инсулин или находящихся полностью на парентеральном питании.

Достоинства: простота определения содержания глюкозы.

Недостатки: некоторые пациенты нечувствительны при однократном проведении анализа для определения нарушений, вызывающих клинически проявляющуюся гипогликемию; необходимо как можно быстрее отделить сыворотку от эритроцитов, чтобы избежать ложных результатов.

Лабораторные исследования. Оценивается содержание ПТГ в цельной крови, сыворотке или в плазме (с добавлением гепарина, фторида натрия или ЭДТА). Существует два способа определения содержания глюкозы в крови: полоски с реагентом (с или без определения количественного значения) и стандартные лабораторные методы. К последним обычно относится спектрофотометрический анализ с использованием или О-толуидина или ферментов (гексокиназа или глюкозооксидаза). Для определения количества глюкозы полоской с реагентом используют цельную кровь, и это быстрый, простой, дешевый и легкодоступный метод. Соотношение результатов, полученных с помощью полосок с реагентом и оцененных по шкале и стандартными лабораторными методами определения глюкозы, широко варьирует. Эти различия более заметны при повышенном содержании глюкозы (> 300 мг/мл). Обычно результаты теста с полоской оказываются ниже тех, что получены стандартными лабораторными методами.

Нормальный уровень содержания глюкозы. 70–110 мг/мл.

Чтобы перевести из мг/мл в ммоль/л, умножьте на 0,056.

Критический уровень содержания глюкозы. Это два значения: менее 40 мг/мл (кома или обморок) или более 1000 мг/мл (гиперосмотический

диабет с нарушением функции центральной нервной системы и возможная кома).

Артефакты («Введение в сывороточную биохимию: артефакты в биохимических определениях»).

Для того чтобы минимально снизить потребление глюкозы клетками крови, необходимо в течение 30 минут после взятия пробы отделить плазму от эритроцитов и лейкоцитов. При температуре 22°C концентрация глюкозы каждые 30–60 минут снижается примерно на 10%, а при высоких концентрациях метаболически активных клеток в крови (т.е. при лейкоцитозе, лейкозе) это происходит еще быстрее.

При сильно повышенном или сильно пониженном гематокрите использование полосок с реагентом для определения глюкозы может дать неверные результаты. Менее точные результаты получают таким методом исследования, когда концентрация глюкозы высокая (>300 мг/мл). В результате неполного покрытия поверхности полоски с реагентом кровью результаты могут быть занижены. Ошибочны они и в том случае, если полоска с реагентом просрочена, слишком пропитана кровью, измерительные приборы неправильно откалиброваны или время проведения теста не соблюдается.

Препараты, влияющие на содержание глюкозы в крови. Гипогликемия может быть вызвана инсулином, антигистаминными препаратами, бета-блокаторами (пропранолол), сульфанилуретиками (хлорпропамид), этанолом и у больных диабетом салицилатами и анаболическими стероидными средствами. Гипергликемия (особенно у пациентов в преддиабетическом состоянии) может быть обусловлена L-аспарагиназой, бета-адренергическими препаратами, кортикостероидами, диазоксидом, фуросемидом, ацетазоламидом, тиазидами, салицилатами, фенотиазинами, нитрофурантоином, гепарином, глюкагоном, тироксином, прогестагенами и эстрогенами. У кошек ацетат мегестрола способен вызывать проходящую или персистирующую гипергликемию.

Причины, вызывающие гипогликемию. Гипогликемия обычно возникает вследствие избыточного потребления глюкозы нормальными (на фоне гиперинсулинизма) или неопластическими клетками, нарушения печеночного глюконеогенеза и глюкогенолиза (т.е. при печеночной недостаточности), пониженного содержания диабетогенных гормонов (т.е. при пониженном содержании кортизола), при недостаточном поступлении глюкозы и других веществ, необходимых для глюконеогенеза в печени, с пищей (например, при голодании

новорожденных) или при сочетании этих причин (например, сепсис; табл. 8.5).

Ятрогенная гипогликемия часто возникает при введении избыточных доз инсулина животным с диабетом.

Перед тем как проводить диагностику, чтобы выяснить причины заболевания, необходимо подтвердить наличие гипогликемии. Внимательное изучение истории болезни, осмотр пациента и лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, анализ мочи) обычно позволяют выяснить причины (рис. 8.5).

Гипогликемия у щенят или котят обычно вызывается идиопатической гипогликемией, голоданием, почечной недостаточностью (по причине портального анастомоза) или сепсисом. У молодых животных она обычно появляется при печеночной недостаточности, гипoadренокортицизме или сепсисе. Основные причины этого заболевания у взрослых животных — почечная недостаточность,

аденома островковых клеток, экстрапанкреатическая неоплазия, гипoadренокортицизм и сепсис.

У животных с гипoadренокортицизмом и печеночной недостаточностью гипогликемия чаще всего незначительно выражена (>45 мг/мл) и отмечается редко. Имеют место другие нарушения: гипонатриемия/гиперкалиемия (гипoadренокортицизм), повышение активности аланинаминотрансферазы и гипоальбуминемия (печеночная недостаточность). Для подтверждения диагноза можно провести тест стимуляции адренокортикотропного гормона или тест на функционирование печени (гл. 9). Значительная гипогликемия (<35 мг/мл) может развиваться у новорожденных и растущих котят и щенков (особенно мелких пород), а также при сепсисе, аденоме островковых клеток и при экстрапанкреатической неоплазии (особенно печеночная аденокарцинома и лейомиосаркома). Сепсис легко выявляется при осмотре и по отклонениям в общем анализе крови, включая нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг в сторону незрелых клеток и токсическое поражение нейтрофилов (гл. 4). Экстрапанкреатическая неоплазия может быть определена при осмотре или при визуализации грудной или брюшной полости. У собак с аденомой островковых клеток обычно не отмечается отклонений при осмотре и других нарушений, кроме гипогликемии. Для подтверждения данного диагноза необходимо проверить концентрацию инсулина в сыворотке при концентрации глюкозы в крови менее 60 мг/мл (лучше даже, если менее 50 мг/мл; подраздел «Инсулин»).

Таблица 8.5

Причины изменения содержания глюкозы в крови у собак и кошек

Гипогликемия	Гипергликемия
Аденома островковых клеток (инсулинома)	Сахарный диабет*
Экстрапанкреатическая неоплазия	«Стресс» (кошки)*
Гепатоцеллюлярная карцинома, гепатома	Прием пищи
Лейомиосаркома, лейомиома	Гиперадренокортицизм*
Гемангиосаркома	Акромегалия (кошки)
Печеночная недостаточность*	Течка (самки)
Портокавальные анастомозы	Феохромоцитомы
Хронический фиброз, цирроз	(собаки)
Сепсис	Панкреатит
Гипoadренокортицизм	Экзокринная неоплазия
Гипопитуитаризм	поджелудочной железы
Идиопатическая гипогликемия*	Почечная недостаточность
Неонатальная гипогликемия	Применение лекарств*
Гипогликемия у щенков (особенно мелких пород)	Глюкокортикоиды
Гипогликемия охотничьих собак	Прогестагены
Почечная недостаточность	Ацетат мегестрола
Экзокринная неоплазия поджелудочной железы	Тиазидовые диуретики
Недостаточность ферментов печени	Парентеральное питание*
Болезнь фон Гирке (гликогеновая болезнь I типа)	
Болезнь Кори (гликогеновая болезнь III типа)	
Значительная полицитемия	
Длительное голодание	
Длительное хранение проб*	
Ятрогенные причины*	
Лечение инсулином	
Лечение сульфанилуретиками	
Этанол	
Этиленгликоль	
Артефакты	
Приборы, измеряющие содержание глюкозы	
Лабораторная ошибка	

* Частая причина.

Причины, вызывающие гипергликемию. Она развивается при недостатке инсулина, нарушении его действия в периферических тканях (т.е. снижение утилизации глюкозы), усилении печеночного глюконеогенеза и гликогенолиза или при их комбинации (табл. 8.5). К ятрогенным причинам гипергликемии относятся внутривенное введение жидкостей, содержащих декстрозу, и растворов для парентерального питания, а также назначение диабетогенных препаратов (глюкокортикоидов, ацетата мегестрола). Внутривенное введение растворов, содержащих всего 2,5% декстрозы, может вызвать гипергликемию, степень которой будет зависеть от количества введенного раствора и от сопутствующих нарушений, связанных с толерантностью к углеводам. Серьезная гипергликемия (в основном без глюкозурии) часто встречается у кошек, подвергшихся стрессовому воздействию, вследствие выделения адреналина. Много заболеваний также вызывает непереносимость углеводов, а незначительная гипергликемия в основном возникает из-за степени активности инсулина в периферических тканях.

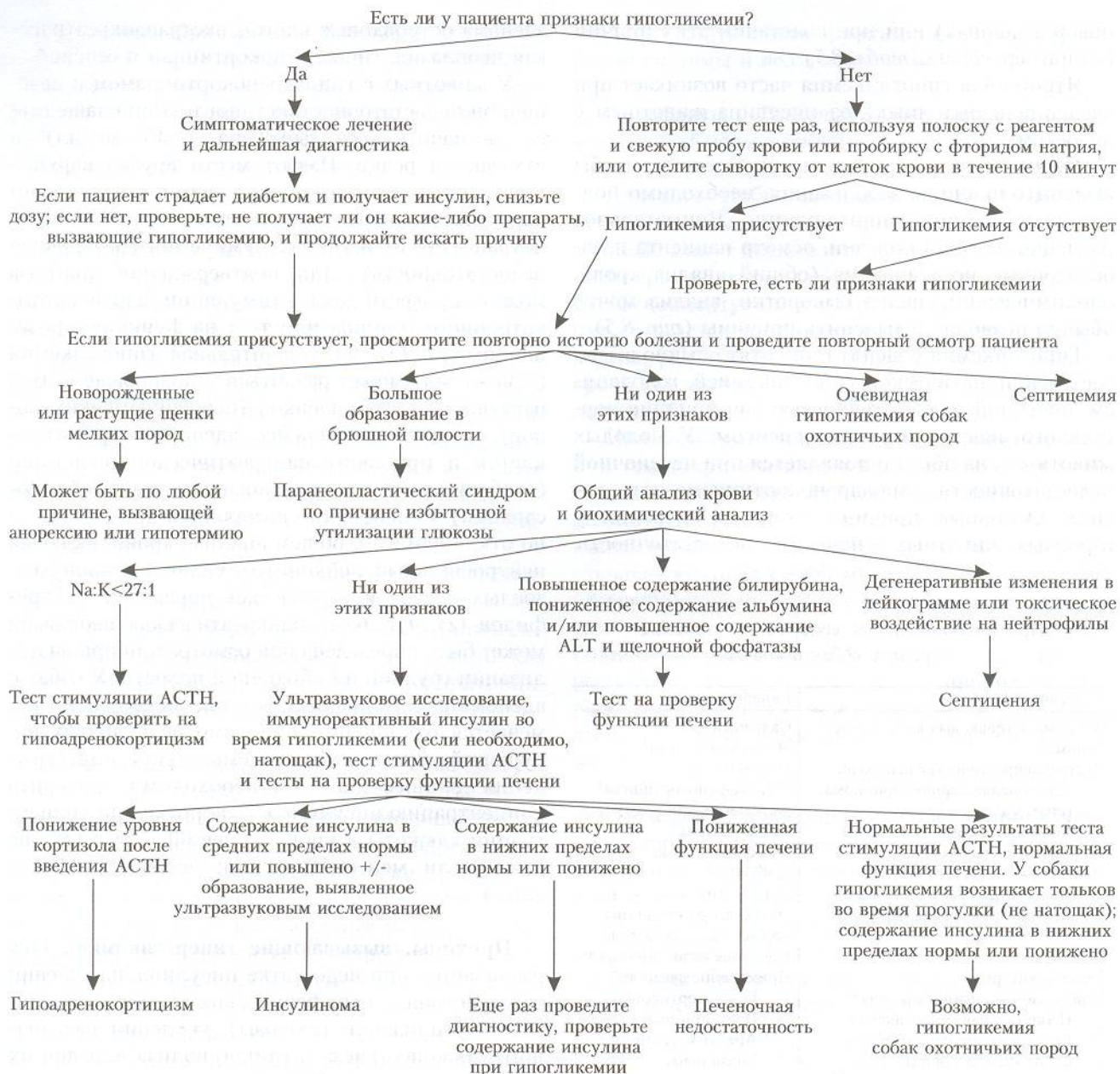


Рис. 8.5. Методы диагностики гипогликемии у собак и кошек.

АСТН — адренкортикотропный гормон, ALT — аланинаминотрансфераза, ПТГ — паратиреоидный гормон.

Если гипергликемия держится в пределах 130–180 мг/мл, то она не вызывает глюкозурию, полиурию или полидипсию, а сама не сопровождается клиническими признаками и часто находится вне подозрения. Когда у пациента с незначительной гипергликемией (<180 мг/мл) проявляется полиурия-полидипсия, необходимо искать причину помимо инсулинзависимого сахарного диабета. У некоторых животных незначительная гипергликемия может отмечаться в течение двух часов после приема корма, содержащего большое коли-

чество моносахаридов и дисахаридов, у кошек — после стрессового воздействия, при назначении диabetогенных препаратов, на ранних стадиях сахарного диабета и при нарушениях, связанных с понижением активности инсулина (табл. 8.5). Диагностику нарушений, вызывающих снижение активности инсулина, следует проводить, если незначительная гипергликемия (< 180 мг/мл) сохраняется у животного в спокойном состоянии и при прекращении применения диabetогенных препаратов.

Всех животных с гипергликемией необходимо проверить на глюкозурию. Если данные нарушения персистируют на фоне полиурии-полидипсии, то это свидетельствует о сахарном диабете. Персистирование диабета частично зависит от патологии островков поджелудочной железы, функциональной способности островковых клеток и обратимости сопровождающих диабетогенных заболеваний. У животных с подозрением на сахарный диабет необходимо отменить или заменить диабетогенные препараты (*подраздел «Препараты, влияющие на содержание глюкозы в крови»*), контролировать или устранить сопутствующие воспалительные, инфекционные, гормональные или неопластические нарушения и затем проверить содержание глюкозы в крови. Наличие сопутствующих диабетогенных нарушений можно выяснить из истории болезни, при осмотре животного, по результатам лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, анализ мочи) и по степени регуляции гликемии введением инсулина. Если гликемия при этом плохо регулируется, то скорее всего имеются сопутствующие диабетогенные нарушения. Наиболее частые среди них у собак — гиперадренокортицизм, диэструс и сопутствующие инфекции, а у кошек — гиперадренокортицизм, акромегалия, скрытый гипертиреоз и инфекционные заболевания (рис. 8.6).

Может понадобиться проведение дополнительных диагностических тестов (например, тест стимуляции АСТН, проверка концентрации тироксина в крови). Также необходимо уделить внимание возможным проблемам с введением инсулина (например, плохое всасывание инсулина, феномен Сомоги, антитела, связывающие инсулин), если регуляция диабета затруднена. Первый шаг в диагностике возможных причин, вызывающих проблемы, связанные с применением инсулина, — определение уровня глюкозы в крови каждые два часа.

ИНСУЛИН

Применение. Показатель содержания инсулина в крови важен при выявлении аденомы островковых клеток поджелудочной железы, оценке функции островковых клеток у животных с сахарным диабетом, подозрении на наличие антител к инсулину у животных с сахарным диабетом и резистентности к инсулину.

Достоинства: возможна предоперационная диагностика аденомы островковых клеток, которую трудно обнаружить при хирургическом вмешательстве.

Недостатки: большой спектр причин, вызывающих изменение содержания инсулина в крови; диагноз необходимо ставить, учитывая концентрацию глюкозы в крови. Некоторые виды радиоим-

муноанализа для измерения содержания инсулина не подходят для кошек.

Лабораторные исследования. Измерение концентрации инсулина в сыворотке радиоиммуноанализом. Более высокие результаты дает измерение концентрации инсулина в плазме. Пробы желательно брать на голодный желудок, чтобы избежать стимулирующего эффекта приема пищи на секрецию инсулина. Образцы сыворотки должны быть отделены от клеточных элементов крови и заморожены перед тем, как передать их в лабораторию.

Нормальный уровень содержания инсулина на голодный желудок: 5–20 мЕД/мл.

Если концентрация инсулина в сыворотке более 20 мЕД/мл в случае диабета, то это свидетельствует о диабете II типа или диабете, вызванном сопутствующим заболеванием, подавляющим действие инсулина.

Для того чтобы перевести из мЕД/мл в пмоль/л, умножьте на 7,18.

Критический уровень содержания. Не отмечается, если не сопровождается гипогликемией.

Артефакты и препараты, влияющие на содержание инсулина. Концентрация инсулина в сыворотке повышается через несколько часов после приема пищи. Многие препараты и нарушения, влияющие на содержание глюкозы в крови, также влияют и на содержание инсулина. После инъекции инсулин может присутствовать в крови в течение 24 часов. Постоянное его применение у диабетиков может вызвать образование антител к инсулину, которые, влияя на проведение радиоиммуноанализа единичных антител, приводят к ложному повышению значений (например, >400 мЕД/мл).

Интерпретация при гипогликемии. Для подтверждения диагноза инсулинсекретирующей неоплазмы необходимо установить, что во время гипогликемии выделяется несоответствующее количество инсулина. Если при концентрации глюкозы менее 60 мг/мл (предпочтительно <50 мг/мл) содержание инсулина в сыворотке повышено (больше 20 мЕД/мл), то возможно наличие инсулинсекретирующей неоплазмы. Она может присутствовать, когда концентрация инсулина находится в высших пределах нормы (т.е. 10–20 мЕД/мл). И только при концентрации инсулина ниже пределов нормы (т.е. <5 мЕД/мл) ее наличие исключается. Когда же его концентрация находится в нижних пределах нормы (т.е. 5–10 мЕД/мл), вполне допустимы и другие причины гипогликемии. Вни-

Сначала всегда удостоверьтесь, что пациенту вводят качественный инсулин и в правильной дозировке. Для этого купите новую ампулу с инсулином и проследите, как владелец смешивает, измеряет и вводит необходимое количество препарата.

Если используется растворитель, необходимо удостовериться, что его можно применять, что это небуферный физраствор. При сомнении врач на 2–3 дня должен сам лечить пациента, чтобы удостовериться в том, что эти факторы не являются причиной

Значительно увеличьте дозу инсулина до 2,2–3,3 ЕД/кг два раза в день. Если гипергликемия не снижается, проверьте, не содержится ли в рационе кормления животного повышенное содержание углеводов (увлажненные корма) и не используются ли препараты, которые могут подавлять действие инсулина (например, стероиды и т.п.)

Измерьте содержание глюкозы в крови перед введением инсулина и далее это делайте каждые два часа в течение дня, чтобы определить следующее: уровень глюкозы в крови не снижается, резко снижается или снижается только на время

Уровень глюкозы значительно снижается, но только на короткий промежуток времени

Избыточное количество инсулина на непродолжительное время вызывает гипогликемию, сменяющуюся гипергликемией. Эффект инсулина длится слишком мало времени

Если после гипогликемии резко наступает гипергликемия, снизьте дозу инсулина примерно до 1 ЕД/кг и проверяйте содержание глюкозы каждые два часа. Если скачка не отмечается, используйте пролонгированный инсулин или вводите инсулин два раза в день

Эндокринопатия, синдром Кушинга, акромегалия, дисэуризм, гипертиреоз, гипотиреоз

Если возможно, назначьте лечение и проконтролируйте диабет

Уровень глюкозы снижается незначительно или не изменяется (до проведения теста удостоверьтесь, что инсулин был правильно назначен)

История болезни, осмотр пациента, общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, анализ мочи и посев мочи, ультразвуковое исследование

Отсутствие каких-либо очевидных отклонений

Тест на гипернадренкортицизм

Отсутствие гипернадренкортицизма

Воспалительный процесс, панкреатит, инфекция, гингивит

Назначьте лечение и проконтролируйте диабет

Проверьте содержание прогестерона в крови, замените свиной или бычий инсулин на человеческий, овариогистерэктомия, проверьте наличие антител к инсулину, возможно плохое всасывание инсулина при п/к введении (?), глюкагонома (?), феохромоцитома (?)

Рис. 8.6. Методы диагностики персистирующей или неадекватной гипергликемии у больных диабетом, получающих инсулин (пк — подкожно).

мательное изучение истории болезни, результатов осмотра животного, клинические исследования, ультрасонография брюшной полости и повторная оценка содержания глюкозы и инсулина в сыворотке обычно позволяют выявить причины гипогликемии.

Интерпретация при гипергликемии. У здоровых животных при гипергликемии концентрация инсулина в сыворотке должна повышаться (т.е. >20 мЕД/мл). Если у больных диабетом концентрация инсулина в крови превышает 20 мЕД/мл, это свидетельствует об остаточной активности островковых клеток и о диабете II типа (инсулин-независимый сахарный диабет) или о диабете, вызванном сопутствующим заболеванием, подавляющем инсулин. У большинства животных с диа-

бетом I типа (инсулинзависимый сахарный диабет) концентрация инсулина в сыворотке менее 10 мЕД/мл. Если у животного, страдающего диабетом, после последней инъекции инсулина прошло более 24 часов и его в сыворотке значительно выше нормы (т.е. >400 мЕД/мл), то, возможно, в крови сформировались антитела к инсулину. Обычно через 24 часа после последней инъекции концентрация инсулина в сыворотке составляет менее 50 мЕД/мл.

ТЕСТ СТИМУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА

Применение. Тест редко применяется для дифференциации сахарного диабета I типа от II типа, для определения интолерантности углеводов у животных с подозрением на предклиническую стадию сахарного диабета, для определения скрытых

инсулинсекретирующих опухолей. Чаще всего он используется как внутривенный тест толерантности к глюкозе и тест стимуляции глюкагона, который выявляет гиперандренокортицизм, портсистемные спайки и гликогеновую болезнь.

Достоинства: отсутствуют.

Недостатки: тест достаточно трудоемкий и дорогой, используя его, зачастую не удастся дифференцировать сахарные диабет I типа от II типа. Не рекомендуется применять этот тест для диагностики инсулинсекретирующей опухоли, гиперандренокортицизма и портсистемных спайек. У некоторых кошек межвидовая разница результатов теста толерантности к глюкозе может быть значительной (Sparkes et al., 1996).

Проведение теста. Животное не должно принимать пищу с вечера. Для проведения теста толерантности к глюкозе внутривенно в течение 30 секунд вводится 50-процентный раствор декстрозы дозировкой 0,5 г декстрозы на 1 кг веса, и пробы крови забираются через 1, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 и 120 минут после введения раствора. Тест стимуляции глюкагона лучше проводить у животных, у которых гипергликемия превышает 200 мг/мл натощак. Для этого внутривенно вводится кошкам 0,5 мг и собакам 1,0 мг глюкагона, а затем пробы крови берутся через 1, 5, 10, 20, 30, 45 и 60 минут. Для проведения каждого из тестов необходимо отделить сыворотку и заморозить ее до момента, когда можно будет оценить содержание глюкозы и инсулина.

Интерпретация результатов. У здоровых животных после внутривенного введения глюкозы или глюкагона концентрация инсулина в сыворотке быстро увеличивается через 60 минут и находится в пределах 1 стандартного отклонения от средней нормы содержания инсулина в сыворотке (Kaneko et al., 1977; Kirk et al., 1993). У животных, больных диабетом, увеличение концентрации инсулина в сыворотке натощак более 1 стандартного отклонения от средней нормы (>15 мЕД/мл) означает остаточную активность островковых клеток и вероятность инсулиннезависимого сахарного диабета. Если после внутривенного введения глюкозы или глюкагона концентрация инсулина в сыворотке повышается, то это свидетельствует о инсулиннезависимом сахарном диабете. Но даже если этого не происходит, все равно данное заболевание не исключается.

Определение диабета как инсулинзависимого или инсулиннезависимого строго зависит от реакции на внутривенное введение. У здоровых животных интолерантность к углеводам подтверждается, если концентрация глюкозы в крови возвращается в нормальные пределы в течение 60 минут

после внутривенного введения глюкозы или глюкагона. Если гипергликемия будет персистировать (т.е. >130 мг/мл), то это свидетельствует о интолерантности к углеводам и возможном преддиабетическом состоянии или о гипергликемии, вызванной стрессовым воздействием (особенно у кошек). По результатам теста толерантности к глюкозе можно определить коэффициент распада глюкозы (K), используя для этого следующую формулу: $K = (0.693/t_{1/2}) \times 100$, где $t_{1/2}$ — время полураспада глюкозы в сыворотке (Kaneko et al., 1977). Для подсчета $t_{1/2}$ используется анализ линейной регрессии полулогарифмической схемы концентрации глюкозы ко времени, которое графически оценивается от 15 до 45 минут после введения глюкозы. У здоровых животных этот коэффициент колеблется от 1,5 до 2,0 %/мин, но если он менее 1,0 %/мин, то это свидетельствует о интолерантности к углеводам.

Артефакты. Все препараты, представленные в подразделе «Препараты, влияющие на содержание глюкозы в крови», могут изменить результаты теста толерантности к глюкозе и теста стимуляции глюкагона. Гипергликемия, вызванная стрессовыми факторами, и введение анестетиков также могут вызвать интолерантность к глюкозе, что имеет особое значение при обследовании кошек, так как у них достаточно трудно многократно брать пробы крови без использования внутривенного катетера.

Предупреждение. У пациентов с феохромоцитомой введение глюкагона может вызвать ощущение повышения давления, а с инсулинсекретирующими опухолями — значительную гипогликемию.

ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Гиперлипидемия — это увеличение концентраций холестерина или триглицеридов в плазме крови вместе или по отдельности. Так как липиды не растворяются в воде, они переносятся в плазме протеинами. Полярные липиды (т.е. жирные кислоты, фосфолипиды, свободный холестерол) связаны с альбуминами, а неполярные липиды (т.е. триглицериды, холестероловые эфиры) — с белками-переносчиками (апопротеины) и формируют растворимые макромолекулярные комплексы, называемые липопротеинами. Они делятся на классы. Липопротеины, богатые триглицеридами, — это хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП). Хиломикроны поступают из жиров пищи, а ЛОНП постоянно синтезируются печенью и содержат эндогенные триглицериды. Липиды низкой плотности (ЛНП) и липиды высокой плотности (ЛВП) обычно содержат холестерол и холестероловые эфиры. ЛНП — продукты

метаболизма ЛОНП; ЛВП образуются в печени и являются первичными липопротеинами у собак и кошек.

Зачастую гиперлипидемия сначала выявляется заметной липемией (т.е. молочная плазма или сыворотка) в пробе крови. После приема пищи гиперлипидемия считается нормой; но если она обнаруживается натошак (>12 часов), это уже отклонение. Когда в плазме или сыворотке не обнаруживается отклонений, это не значит, что гиперлипидемия отсутствует, так как гиперхолестеринемия без гипертриглицеридемии не вызывает липемию, которую можно определить при концентрации триглицеридов сыворотки более 200 мг/мл. Липемия предполагает гипертриглицеридемию и увеличение содержания хиломикронов, ЛОНП или и то, и другое одновременно. Гиперлипидемия также диагностируется по оценке концентрации холестерина и триглицеридов. Если у взрослых собак концентрация холестерина и триглицеридов натошак превышает 300 мг/мл и 150 мг/мл соответственно, а у кошек — 200 мг/мл и 100 мг/мл, то можно предположить гиперлипидемию.

Она может быть идиопатической по причине первичного нарушения метаболизма липопротеинов или следствием системного заболевания (табл. 8.6).

Чаше всего гиперлипидемия возникает после приема пищи, и необходимо ее исключить перед тем, как использовать дорогостоящие тесты для определения ее причин. Обычно временное увеличение содержания триглицеридов в сыворотке длится около 10 часов после приема пищи. Уровень холестерина в плазме после приема пищи не превышает верхних границ нормы, характерных для определенного вида животных.

У большинства животных персистирующая гиперлипидемия вызвана эндокринными или метаболическими нарушениями. У них могут проявляться признаки нарушения (табл. 8.6) или гиперлипидемии, а также, возможно, бессимптомное течение. Если гиперлипидемия персистирует, необходимо провести дополнительные исследования для определения причины нарушения. Для диагностики гиперлипидемии в первую очередь необходимо изучить историю болезни, провести осмотр животного, сделать общий и биохимический анализ крови, определить липазу сыворотки (хотя это спорный вопрос — гл. 9), концентрацию тироксина и анализ мочи (рис. 8.7).

Помните. Гипертриглицеридемия может искусственно повысить концентрацию липазы в сыворотке у собак. В зависимости от результатов первоначального теста могут понадобиться дополнительные методы диагностики (т.е. ультразвуковое исследование брюшной полости, тест стимуляции АСТН).

Причины, вызывающие гиперлипидемию у собак и кошек

Гиперлипидемия после приема пищи*
Вторичная гиперлипидемия*
Гипотиреоз
Сахарный диабет
Гиперадренокортицизм
Панкреатит
Холестаз
Печеночная недостаточность
Нефротический синдром
Первичная гиперлипидемия
Идиопатическая гиперлипидемия* (миниатюрные шнауцеры)
Идиопатическая гиперхиломикронемия (кошки)
Недостаточность липопротеиновой липазы (кошки)
Идиопатическая гиперхолестеринемия
Гиперлипидемия, вызванная препаратами
Глюкокортикоиды
Ацетат мегестрола (кошки)

* Частая причина.

К идиопатической гиперлипидемии относятся идиопатическая гиперлипидемия миниатюрных шнауцеров, идиопатическая гиперхиломикронемия, недостаточность липопротеиновой липазы у кошек и идиопатическая гиперхолестеринемия. Если возможные вторичные причины гиперлипидемии исключены, то ставится диагноз идиопатической или первичной гиперлипидемии. Далее идиопатическая и первичная гиперлипидемия может быть более подробно охарактеризована с помощью электрофореза липопротеинов или сочетанием методом ультрацентрифугирования и преципитации, методы, которые требуют специального оборудования и не всегда, к сожалению, доступны. Причина изменения содержания липопротеинов может быть также обнаружена определением концентраций холестерина и триглицеридов в сыворотке и тестом на хиломикроны. Для проведения этого теста пробу плазмы или сыворотки надо выдержать в течение 12 часов при температуре 4 °C и после этого провести визуальную оценку. Хиломикроны образуют верхний «кремовый» слой, тогда как постоянная молочность плазмы или сыворотки вызывается ЛОНП.

ХОЛЕСТЕРИН

Применение. Содержание холестерина определяется при гиперлипидемии у собак и кошек, для постановки диагноза на гипотиреоз и гиперадренокортицизм. Гиперхолестеринемия сама по себе не вызывает липемию.

Лабораторные исследования. Содержание холестерина в сыворотке или в гепаринизированной плазме оценивается спектрофотометрическим, хроматографическим, прямым автоматическим и

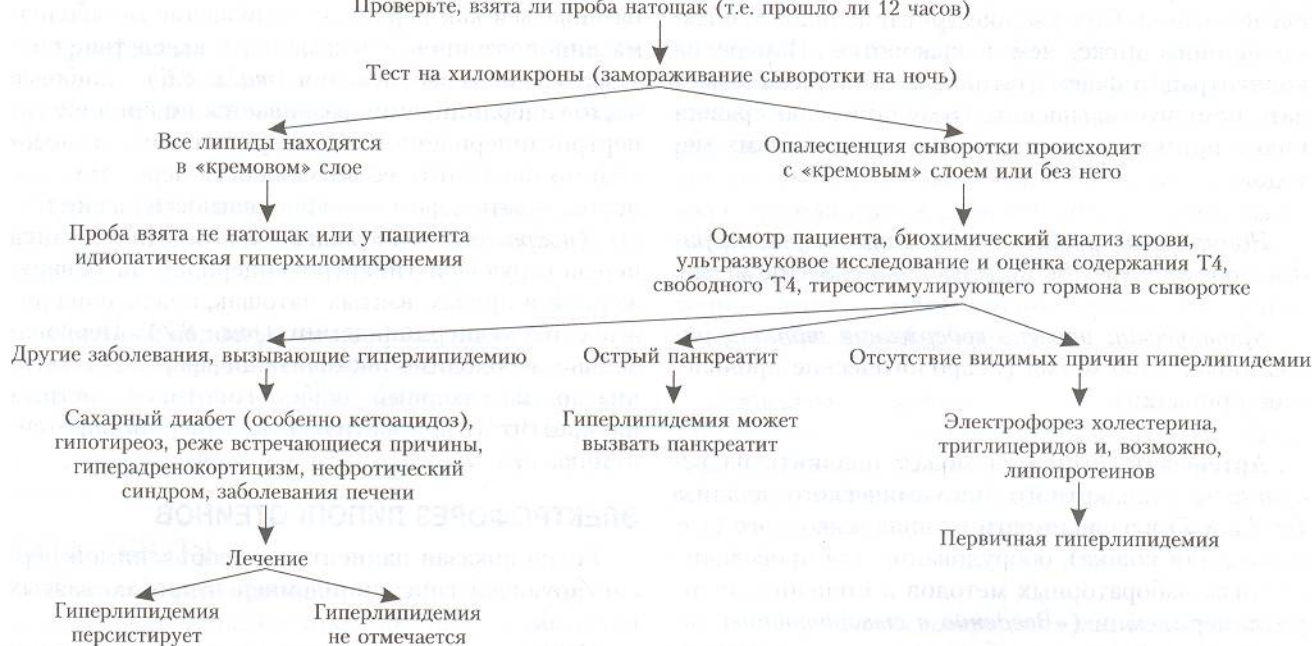


Рис. 8.7. Методы диагностики гиперлипидемии у кошек и собак.
Т₄ — тироксин.

ферментативными методами. Прямой автоматический метод может дать немного завышенные результаты.

Нормальный уровень содержания. Собаки — 125–300 мг/мл; кошки — 75–200 мг/мл.

Чтобы перевести из мг/мл в ммоль/л, умножьте на 0,026.

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Артефакты («Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Препараты, влияющие на содержание холестерина в сыворотке. Гипохолестеринемия может быть вызвана L-аспарагиназой, азатиоприном, колхицином, холестирамином и оральным применением аминогликозидов. Гиперхолестеринемия обуславливают кортикостероиды, метимазол, фенитоин, прохлорперазин, тиазиды и фенотиазины.

Причины, вызывающие гипохолестеринемия. Гипохолестеринемия редко составляет проблему и первично возникает при энтеропатии, сопровождающейся потерей белка, гепатопатии (особенно при portoкавальном анастомозе и циррозе), при некоторых злокачественных новообразованиях и очень плохом питании.

Причины, вызывающие гиперхолестеринемия.

Это нарушение может возникнуть из-за неправильно составленного рациона для больного животного (табл. 8.6). Может отмечаться незначительное повышение концентрации холестерина в крови, если в корме животного содержится повышенное количество жиров или проба крови была взята после приема пищи. Диагностика персистирующей гиперхолестеринемии аналогична диагностике гиперлипидемии (рис. 8.7). Для проведения диагностического исследования, пробы у животного берут натощак. Первоначально надо поставить дифференциальный диагноз на сахарный диабет, гипотиреоз, гипернадренкортицизм и на нарушения, вызывающие потерю белка и, скорее всего, связанные с функцией почек.

ТРИГЛИЦЕРИДЫ

Применение. Содержание триглицеридов определяется у пациентов с гиперлипидемией или гиперхолестеринемией, особенно если присутствуют клинические признаки гипертриглицеридемии (припадки, симптомы желудочно-кишечных расстройств, кремовый вид кровеносных сосудов сетчатки, ксантомата или периферическая невропатия). Липемия свидетельствует о гипертриглицеридемии.

Лабораторные исследования. Определяется концентрация в сыворотке или в плазме с этилен-

диаминтетрауксусной кислотой с помощью спектрофотометрических или ферментативных методов исследования. Содержание триглицеридов в плазме немного ниже, чем в сыворотке. Измерение концентрации ферментативными методами может дать немного завышенные результаты по сравнению с применением спектрофотометрических методов.

Нормальный уровень содержания триглицеридов. Собаки — 10–150 мг/мл; кошки — 5–100 мг/мл.

Критический уровень содержания триглицеридов. Более 1000 мг/мл (неврологические проявления, припадки).

Артефакты. Липемия может повлиять на результаты стандартного биохимического анализа (табл. 8.7) в зависимости от вида животного (т.е. собака или кошка), оборудования для проведения анализа, лабораторных методов и степени гипертриглицеридемии («Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Препараты, влияющие на содержание триглицеридов в сыворотке. Гипотриглицеридемия может быть вызвана аскорбиновой кислотой, L-аспарагиной и гепарином. Разные анаболические стероидные средства оказывают различное влияние. Гипертриглицеридемию обуславливают эстрогены и холестирамин.

Причины, вызывающие гипотриглицеридемию. Не обнаружено определенной связи с каким-либо заболеванием. Она иногда отмечается при гипертиреозе и при некоторых энтеропатиях, сопровождающихся нарушением всасывания белка, хотя эти факты пока находятся под вопросом.

Причины, вызывающие гипертриглицеридемию. Она может носить идиопатический характер, развиваться как первичное нарушение метаболизма липопротеинов или возникать вследствие систематического заболевания (табл. 8.6). Наиболее часто гиперлипидемия развивается по причине гипертриглицеридемии после приема пищи и необходимо исключить ее возможность перед тем, как использовать дорогостоящие диагностические тесты (подраздел «Гиперлипидемия»). Диагностика персистирующей гипертриглицеридемии, обнаруженной в пробах, взятых натощак, аналогична диагностике гиперлипидемии (рис. 8.7). Первоначально необходимо поставить дифференциальный диагноз на сахарный диабет, гипотиреоз, острый панкреатит и идиопатическую гиперлипидемии.

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ ЛИПОПРОТЕИНОВ

Редко показан пациентам с необъяснимой персистирующей гиперлипидемией в пробах, взятых натощак.

Недостатки: для проведения теста необходимо специальное оборудование; в большинстве случаев недостаток диагностической специфичности. Из-за различий организма собак и кошек по отношению к человеку, возможно, возникнет необходимость в сочетании различных лабораторных методов для специфической оценки классов липопротеинов и предупреждения неверной интерпретации результатов.

Лабораторные исследования. Определение содержания липопротеинов в сыворотке или в плазме с ЭДТА.

Нормальный уровень содержания липопротеинов. Собаки — см. Zerbe, 1986; кошки — см. Bauer, 1992.

Таблица 8.7

Влияние липемии на результаты биохимического анализа* сыворотки у собак и кошек.

Мнимое повышение концентрации		Мнимое понижение концентрации	
Сыворотка собак	Сыворотка кошек	Сыворотка собак	Сыворотка кошек
Общий билирубин	Общий билирубин	Креатинин	Креатинин
Фосфор	Фосфор	Общий CO ₂	Общий CO ₂
Щелочная фосфатаза**	Щелочная фосфатаза**	Холестерин	
Глюкоза**	Глюкоза**	Азот мочевины	
Общий белок***	Общий белок***		
Липаза			
Аланинаминотрансфераза (ALT)			

* Измерения были проведены с использованием Coulter DACES (Coulter Diagnostics, Hialeah, FL).

** Только высокие концентрации липидов влияют на содержание.

*** Измерения, проведенные с помощью рефрактометра.

(По Jacobs RM, et al: Effects of bilirubinemia, hemolysis, and lipemia on clinical chemistry analytes in bovine, canine, equine, and feline sera. Can Vet J 1992; 33:605–608.)

Критический уровень содержания липопротеинов. Не отмечается.

Артефакты. Нельзя допускать отсортровки сыворотки или плазмы с явно выраженной липемией и снимать «кремовый» слой (т.е. хиломикроны) перед проведением теста.

Препараты, которые могут повлиять на результат теста (подразделы «Холестерин» и «Триглицериды»).

Причины недостаточной эффективности теста. Хотя с помощью электрофореза липопротеинов можно определить наличие хиломикронов, липопротеинов очень низкой, низкой и высокой плотности или их сочетание, этот тест редко позволяет диагностировать заболевание.

ТИРОКСИН (T_4)

Клинические признаки. Этот показатель используется для диагностики гипотиреоза, гипертиреоза и для мониторинга их лечения, соответственно натрием левотироксина и метимазолом. К клиническим признакам гипотиреоза относятся заторможенность, сонливость, неподвижность или нежелание двигаться, увеличение веса при отсутствии повышения аппетита или потребления пищи, эндокринная алопеция, себорея, пиодерма, слабость, неврологические симптомы (паралич фасциального нерва, запрокидывание головы, атаксия, припадки), нарушение циклов (самки) и отставание в развитии (т.е. кретинизм). Для гипертиреоза характерны такие клинические признаки, как потеря веса (что может привести к кахексии), полифагия, беспокойство или повышенная активность, изменения шерстного покрова (очаговая алопеция, тусклая шерсть, недостаточное или избыточное ухаживание за шерстью), полиурия, полидипсия, рвота, диарея и агрессивное поведение. Старые коты, у которых пальпируются шейные лимфатические узлы, также, вероятно, больны гипертиреозом.

Достоинства: легкодоступный, стабильный гормон; это первичный гормон, секретируемый щитовидной железой.

Недостатки: на концентрацию T_4 влияет множество причин, что затрудняет верную интерпретацию результатов.

Лабораторные исследования. Определение содержания в сыворотке радиоиммуноанализом. Концентрация тироксина в сыворотке остается неизменной как минимум в течение восьми дней при хранении проб при комнатной температуре. На концентрацию T_4 не влияет замораживание, оттаивание и гемолиз. Но несмотря на его стабильность,

пробы сыворотки должны быть отправлены в лабораторию в замороженном виде. В лаборатории необходимо использовать радиоиммуноанализ, соответствующий виду животного. Для оценки результатов лечения натрием левотироксина у собак пробы сыворотки необходимо брать через четыре — шесть часов после его введения, если препарат вводится два раза в день. Когда же препарат вводится один раз в день (гл. 18), то пробы сыворотки берутся до его введения и через четыре — шесть часов после введения. У кошек при проведении лечения метимазолом пробы сыворотки можно брать в любое время.

Нормальный уровень содержания. Собаки — 1,0–3,5 мкг/мл; кошки — 1,0–4,0 мкг/мл. (Примеч.: В разных лабораториях границы нормального уровня содержания варьируют.)

Для перевода из мкг/мл в нмоль/л умножьте на 12,87.

Интерпретация содержания тироксина у собак:

>2,0 мкг/мл: очень низкая вероятность гипотиреоза;

1,5–2,0 мкг/мл: низкая вероятность гипотиреоза;

1,0–1,5 мкг/мл: невозможно судить;

0,5–1,0 мкг/мл: есть вероятность гипотиреоза;

<0,5 мкг/мл: высокая вероятность гипотиреоза.

Интерпретация содержания тироксина у кошек:

>4,0 мкг/мл: высокая вероятность гипертиреоза;

3,0–4,0 мкг/мл: есть вероятность гипертиреоза;

2,5–3,0 мкг/мл: невозможно судить;

2,0–2,5 мкг/мл: низкая вероятность гипертиреоза;

<2,0 мкг/мл: очень низкая вероятность гипертиреоза.

(Примеч.: Интерпретируя результаты анализа сыворотки на тироксин, врач всегда должен принимать во внимание клинические признаки, результаты осмотра и лабораторного исследования, а также возможные ошибки.)

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Причины, влияющие на концентрацию T_4 в сыворотке. Она может изменяться по физиологическим причинам, фармакологическим и при системных заболеваниях. У молодых собак (в возрасте до года) концентрация T_4 выше и с возрастом снижается (Reimers et al., 1990). У собак более мелких пород она выше, чем у крупных или гигантских. У собак некоторых пород (например, немецкая овчарка, кокер спаниель, боксер, бигли,

лабрадор, аляскинский маламут, ездовые собаки) содержание T_4 в крови ниже, чем у других. В период течки, беременности и у животных, страдающих ожирением, концентрация T_4 повышена, тогда как гипопротеинемия может вызвать снижение его содержания в сыворотке. У собак с лимфоцитарным тиреоидитом могут образоваться антитела к тироксину и вызвать ложные повышение или понижение концентрации T_4 (Thacker et al., 1992). Влияние антител на содержание T_4 зависит от метода исследования, который применяется в лаборатории. В табл. 8.8 перечислены препараты, влияющие на концентрацию T_4 ; более всего проявляют себя в этом плане глюкокортикоиды.

Содержание T_4 в сыворотке понижено при многих заболеваниях, не связанных с щитовидной железой (табл. 8.9). Этот феномен называется *синдромом снижения содержания тироксина*. Острота заболевания напрямую связана со степенью снижения концентрации T_4 в сыворотке.

Причины, вызывающие снижение концентрации T_4 в сыворотке. Гипотиреоз является первичной причиной, и его необходимо дифференцировать от остальных заболеваний, вызывающих снижение концентрации T_4 (табл. 8.10).

У собак первичный гипотиреоз может возникнуть по причине лимфоцитарного тиреоидита, идиопатической атрофии или неоплазии щитовидной железы. Вторичный гипотиреоз развивается при недостаточной секреции тироксина гипофизом (тиреостимулирующий гормон) и может быть вызван недоразвитием гипофиза, его разрушением или супрессией (например, при лечении глюкокортикоидами). У кошек гипотиреоз в основном возникает по ятрогенным причинам, таким как билатеральная тиреоидэктомия, лечение гипертиреоза повышенными дозами метимазола или, реже, радиоактивным йодом (^{131}I). Сам по себе гипотиреоз возникает достаточно редко и чаще бывает у котят, а врожденный вызывает кретинизм.

Для постановки диагноза на гипотиреоз необходимо ознакомиться с историей болезни, обследовать пациента, провести лабораторные исследования, определить концентрацию T_4 в сыворотке и учесть степень вероятности заболевания (табл. 8.11).

При лабораторных исследованиях чаще всего отмечается липемия, гиперхолестеринемия в пробах, взятых натощак, и реже нормоцитарная, нормохромная анемия (гематокрит 30–35%). Также может наблюдаться небольшое или значительное увеличение активности лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и реже креатинкиназы. Но увеличение активности этих ферментов крайне непостоянно и может быть не связано с гипотиреозом.

Таблица 8.8

Препараты и диагностические агенты, влияющие на содержание тироксина у людей и, возможно, у собак

Снижение концентрации T_4 и/или T_3	Повышение концентрации T_4 и/или T_3
Амиодарон (T_3)	Амиодарон (T_4)
Андрогены	Эстрогены
Препараты, используемые для холестинографии	5-Флюороурацил
Диазепам	Галотан
Дофамин	Инсулин
Флюниксин	Наркотические анальгетики
Фуросемид	Рентгеноконтрастные вещества (например, иподаты) (T_4)
Глюкокортикоиды	Тиазиды
Гепарин	
Имидазол	
Йодид	
Метимазол	
Митотан	
Нитропруссид	
Пенициллин	
Фенобарбитал	
Фенотиазины	
Фенилбутазон	
Фенитоин	
Примидон	
Пропранолол	
Пропилтиоурацил	
Рентгеноконтрастные вещества (например, иподаты) (T_3)	
Салицилаты	
Сульфамиды (например, сульфаметоксазол)	
Сульфонилмочевина	

Таблица 8.9

Основные причины синдрома снижения содержания тироксина

Острые заболевания
Бактериальная бронхопневмония
Сепсис
Чума собак
Аутоиммунная гемолитическая анемия
Системная красная волчанка
Заболевание межпозвоночных дисков
Полирадикулоневрит
Острая почечная недостаточность
Острый гепатит
Острый панкреатит
Хронические заболевания
Генерализованный демодекоз
Генерализованный бактериальный фурункулез
Системные микозы
Лимфосаркома
Хроническая почечная недостаточность
Сахарный диабет
Застойная сердечная недостаточность
Кардиомиопатия
Хронический гепатит, цирроз
Ожирение
Нарушения функции желудочно-кишечного тракта
Мегэзофагус

(По Feldman EC, Nelson RW: Hypothyroidism. В Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 68–117.)

Причины, вызывающие изменение концентрации T_3 и T_4 в сыворотке у собак и кошек

Пониженная концентрация тироксина
Гипотиреоз (первичный и вторичный)
Заболевания, не связанные со щитовидной железой (синдром снижения содержания тироксина; см. табл. 8.9)
Лекарственные препараты (см. табл. 8.8)
Ятрогенные причины
Тиреоидэктомия (билатеральная)
Повышенная концентрация тироксина
Гипертиреоз
Лекарственные препараты (см. табл. 8.8)
Аутоантитела тироксина
Здоровые собаки или кошки
Ятрогенные причины
Избыточное поступление тироксина в организм

зом. У некоторых животных с врожденным гипотиреозом может присутствовать незначительная гиперкальциемия, а при рентгенографическом исследовании обнаруживаться замедление эпифизарной оссификации, эпифизарная дисгенезия (т.е. неравномерное, фрагментированное и точечное формирование костной ткани эпифизов), короткий широкий череп, укороченные тела позвонков и диафизы длинных костей (Saunders and Jezyk, 1991). Для подтверждения диагноза обычно необходимы дополнительные тесты, такие как определение концентрации свободного тироксина и эндогенного тиреостимулирующего гормона, стимуляции тиротропного гормона или тиреотропин высвобождающего гормона или наблюдение за реакцией на введение левотироксина натрия.

Наблюдение за уровнем концентрации при назначении левотироксина натрия позволяет врачу определить дозировку, частоту употребления и степень всасывания в кишечнике левотироксина натрия (гл. 18). При правильном назначении лечения концентрация T_4 в сыворотке должна быть в пределах 2,5–7,5 мкг/мл. Если она ниже 2,5 мкг/мл, особенно, если меньше 1,5 мкг/мл, это свидетельствует о недостаточном поступлении тироксина, особенно при наличии признаков гипотиреоза. Если после введения препарата концентрация T_4 повышена, то это не значит, что необходимо снизить дозу, особенно если клинические признаки тиреотоксикоза отсутствуют. Однако мы рекомендуем снизить дозу, если концентрация T_4 превышает 7,5 мкг/мл.

Причины, вызывающие повышение концентрации T_4 . Первичное заболевание, повышающее содержание T_4 в сыворотке, — гипертиреоз (табл. 8.10). У кошек спонтанный гипертиреоз обычно вызывается мультинодулярным аденоматозным зобом. Реже причиной являются аденомы щитовидной железы, обуславливающие увеличение и деформирование долей; злокачественная

Рекомендации по диагностике функции щитовидной железы у собак

1. Необходимость проведения диагностики функции щитовидной железы должна основываться на результатах первоначальной оценки состояния: изучение истории болезни, осмотр пациента и данные лабораторных исследований (общего анализа крови, биохимического анализа сыворотки, анализа мочи).

2. Для домашних собак основными методами диагностики функции щитовидной железы являются выполнение пункта 1 и определение концентрации T_4 в сыворотке:

а) если концентрация T_4 понижена и результаты первоначальной оценки состояния подтверждают гипотиреоз, то необходимо лечение;

б) если в результате первоначальной оценки состояния не выявлено клинических признаков гипотиреоза и концентрация T_4 нормальная, то необходимости в лечении нет;

в) если концентрация T_4 находится в пределах нормы, но результаты первоначальной оценки состояния указывают на гипотиреоз или если после проведения первоначальной оценки и определения концентрации T_4 врач не уверен, есть ли гипотиреоз, то необходимо провести дополнительные диагностические тесты: равновесный диализ эндогенного тиреостимулирующего гормона и свободного T_4 .

3. Для первоначального исследования функции щитовидной железы у собак, используемых для разведения или выставочных с клиническими признаками, необходимо выполнить пункт 1 и определить концентрацию свободного T_4 равновесным диализом, определить концентрацию тиреостимулирующего гормона и провести тест на антитела к тиреоглобулину. Определять концентрацию T_4 в сыворотке не обязательно:

а) если результаты всех тестов показывают отклонение от нормы и проведение первоначальной оценки выявляет признаки гипотиреоза, то необходимо лечение;

б) если результаты всех тестов в пределах нормы и при проведении первоначальной оценки не выявлено признаков гипотиреоза, то лечение проводить не надо;

в) если у животного имеются клинические признаки гипотиреоза, но результаты всех тестов, кроме одного, нормальные и невозможно определить причину возникновения клинических признаков, то необходимо через две-четыре недели повторить тесты и на время отложить лечение;

г) если результаты двух тестов показывают отклонение от нормы, особенно тест на содержание свободного T_4 и тиреостимулирующего гормона, то решение о необходимости лечения должно основываться на результатах первоначальной оценки.

4. Для исследования функции щитовидной железы у здоровых собак, используемых для разведения, необходимо выполнить пункт 1 и определить концентрацию свободного T_4 равновесным диализом, определить концентрацию тиреостимулирующего гормона и провести тест на антитела к тиреоглобулину;

а) если у животного отсутствуют клинические признаки гипотиреоза и результаты анализов крови и тестов на гормоны щитовидной железы в пределах нормы, то это свидетельствует о том, что животное здорово и может быть использовано для разведения. Но нормальные результаты обследования не исключают возможности возникновения гипотиреоза в будущем. Животных, используемых в разведении, необходимо с годовалого возраста ежегодно исследовать на гипотиреоз;

б) если результаты одного из тестов показывают отклонения от нормы, то трудно судить о значимости этого. Возможно, владельцы не пожелают использовать собаку для разведения и повторят тесты на функционирование щитовидной железы через один – шесть месяцев. До тех пор, пока результаты тестов на функционирование щитовидной железы будут отклоняться от нормы, это грозит возникновением гипотиреоза, и таких животных не рекомендуется использовать для разведения.

карцинома щитовидной железы встречается в менее 5% случаев. У собак концентрация повышается редко при опухолях щитовидной железы, но если подобное случается, то это может быть аденома или карцинома. Также причиной гипертиреоза может быть избыточное назначение левотироксина натрия при гипотиреозе или ложное повышение содержания из-за влияния антител к тироксину на результаты радиоиммуноанализа для оценки концентрации T_4 . Определить избыточное назначение левотироксина натрия можно из истории болезни; наличие антител к тироксину надо предполагать у собак с клиническими признаками гипотиреоза при повышенной концентрации T_4 в сыворотке.

Основанием для подозрения гипотиреоза являются данные истории болезни и осмотра пациента. Возможны некоторые отклонения в общем анализе крови, биохимическом анализе сыворотки, анализе мочи, электрокардиограмме, на рентгеновском снимке грудной полости и в эхокардиограмме, но это неспецифично. Примерно у 50 % кошек с гипертиреозом отмечается незначительное повышение гематокрита, у 20 % — макроцитоз; менее чем у 20 % — «стрессовая лейкограмма», характеризующаяся нейтрофильным лейкоцитозом, лимфопенией и эозинопенией. У более 75 % кошек с гипертиреозом повышена активность ALT, щелочной фосфатазы и аспартатаминотрансферазы; повышение может быть как незначительным, так и серьезным (100—400 иммунных ЕД/л). Примерно у 30% животных обнаруживается повышенное содержание азота мочевины и креатинина и у 20% — гиперфосфатемия. Удельная масса мочи варьирует от 1.006 до более 1.050; чаще всего плотность более 1.035. На электрокардиограмме отмечается тахикардия, увеличение амплитуды зубца R во втором отведении и реже встречается правосторонняя блокада ножек пучка Гиса, расширение комплекса QRS и аритмия предсердий и желудочков. При рентгенографическом исследовании может быть выявлена кардиомегалия, отек легких или плевральный выпот. Нарушения, обнаруженные при эхокардиографии, зависят от формы тиреотоксической кардиомиопатии. Для выяснения деталей отклонений при эхокардиографии рекомендуем изучить материал по ультразвукографии. Для постановки диагноза на гипертиреоз достаточно у большинства животных выявить повышенную концентрацию T_4 в сыворотке (рис. 8.8).

У кошек с гипертиреозом концентрация T_4 в сыворотке может быть в пределах нормы из-за колебаний содержания и супрессивного эффекта сопутствующих заболеваний. Если есть подозрение на гипертиреоз, но результаты лабораторных исследований его не подтверждают, через две — четыре недели необходимо повторно проверить кон-

центрацию T_4 и T_3 , провести радионуклидное сканирование щитовидной железы, тест супрессии T_3 или тест стимуляции тиреотропинвысвобождающего гормона.

3,5,3'-ТРИЙОДИТРОНИН (T_3)

Применение. Содержание T_3 измеряется при проведении теста супрессии T_3 при подозрении на гипотиреоз у кошек. Хотя теоретически показания для оценки содержания T_3 такие же, как и для T_4 , при постановке диагноза на гипертиреоз у кошек определение концентрации T_3 не даст значительного количества дополнительной информации после определения концентрации T_4 , и будет иметь минимальное значение или вовсе его не иметь в оценке функции щитовидной железы у собак (Nelson et al., 1991). Таким образом, для диагностики функции щитовидной железы нет необходимости оценивать концентрацию T_3 в сыворотке.

Достоинства: отсутствуют.

Недостатки: спорная диагностическая ценность, множество факторов, влияющих на концентрацию T_3 в сыворотке.

Лабораторные исследования. Аналогичны тем, которые используются для определения содержания T_4 .

Нормальный уровень содержания. Собаки — 0,5—1,8 нг/мл, кошки — 0,4—1,6 нг/мл.

(Примеч. В разных диагностических лабораториях используются разные пределы нормы).

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Причины, вызывающие изменение концентрации T_3 в сыворотке. Те же, что и для T_4 . У собак с лимфоцитарным тиреоидитом антитела к T_3 возникают чаще, чем к T_4 .

Причины, вызывающие снижение концентрации T_3 в сыворотке. Те же, что и для T_4 .

Причины, вызывающие повышение концентрации T_3 в сыворотке. Те же, что и для T_4 . При использовании радиоиммуноанализа с единичными антителами ложное повышение концентрации T_3 по причине образования антител к тироксину встречается чаще, чем повышение концентрации T_4 .

СВОБОДНЫЙ ТИРОКСИН

Применение. Содержание свободного тироксина определяется для оценки функции щитовидной железы при подозрении на гипотиреоз у собак,

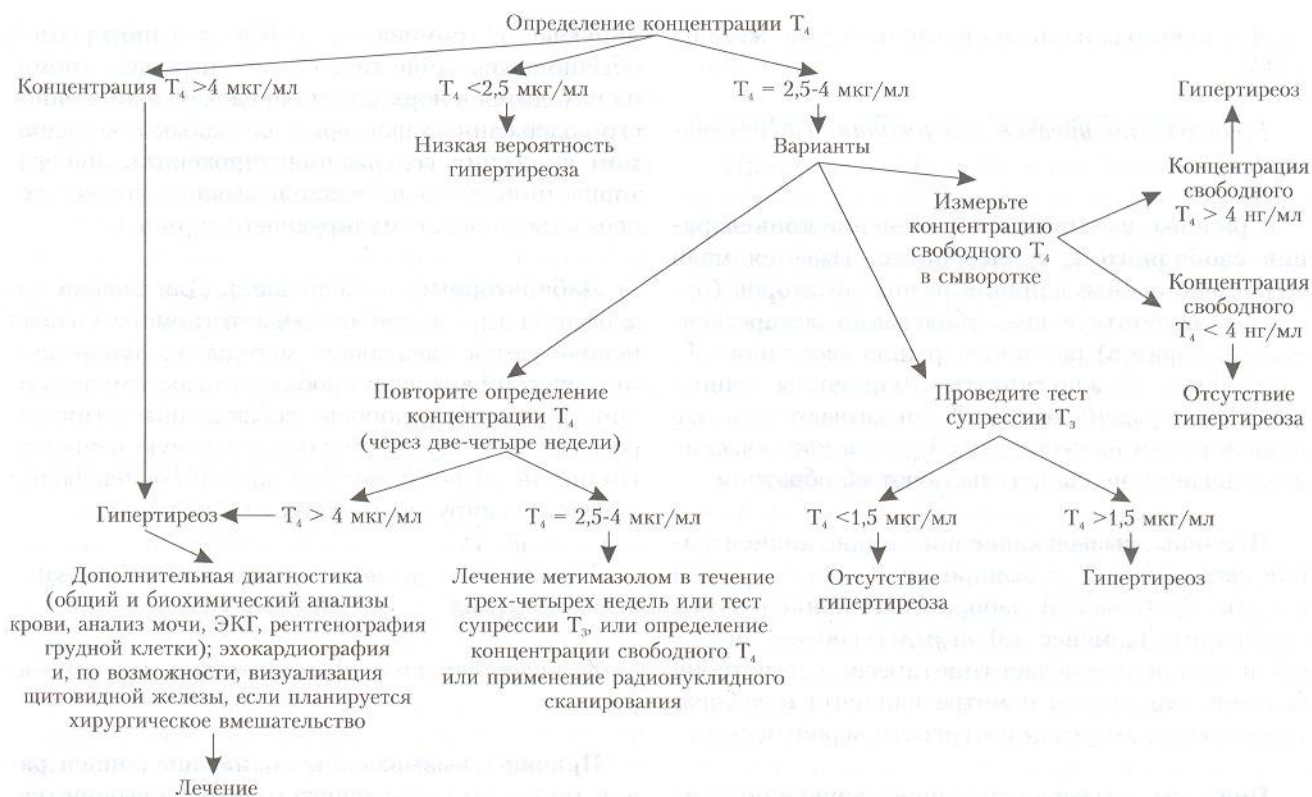


Рис. 8.8. Методы диагностики гипертиреоза у кошек. Диагностика на основании истории болезни, клинических признаков (потеря веса, полифагия, полиурия-полидипсия, повышенная активность, пальпируемая масса в области шеи) и определение результатов лабораторных исследований (повышение активности щелочной фосфатазы, повышение содержания фосфора в сыворотке). ЭКГ — электрокардиограмма, T_4 — тироксин, T_3 — трийодтиронин.

которые имеют потенциальную ценность для разведения, и у кошек со скрытым гипертиреозом. У последних с гипертиреозом оценка концентрации свободного T_4 модифицированным равновесным диализом дает лучшие диагностические результаты, чем оценка концентрации общего T_4 . Теоретически, оценка содержания свободного T_4 , не связанного с белком, дает возможность исключить синдром снижения содержания тироксина и более точно определить функцию щитовидной железы.

Достоинства: очень надежный тест; гормон в образцах очень стабильный, как при взятии проб, так и при перевозке; позволяет более точно определить функцию щитовидной железы при оценке стандартным или модифицированным равновесным диализом по сравнению с оценкой концентрации T_4 .

Недостатки: многие причины могут влиять на содержание в крови свободного T_4 и тем самым повлечь за собой неверную интерпретацию результатов теста.

Лабораторные исследования. Лучшим методом для определения содержания T_4 в сыворотке является равновесный диализ, который не требует обращаться в коммерческие эндокринные лаборатории. Измерение концентрации свободного T_4 у

собак на оборудовании для радиоиммуноанализа, используемом для людей, часто дает значительно более низкие результаты, чем при определении концентрации стандартным равновесным диализом в тех же пробах (Montgomery et al., 1991), и диагностическая ценность результатов разных типов радиоиммуноанализа на свободный T_4 ниже, чем при оценке общего T_4 в сыворотке при использовании тех же проб крови (Nelson et al., 1991). Это ставит под сомнение ценность и необходимость проведения радиоиммуноанализа на содержание свободного T_4 у собак. Гораздо лучше использовать модифицированный равновесный диализ, который более подходит для использования и дает возможность более точно оценить содержание свободного T_4 в сыворотке по сравнению с доступными разновидностями радиоиммуноанализа. По результатам предварительного исследования модифицированного и стандартного равновесного диализа были получены одинаковые значения концентрации свободного T_4 .

Нормальный уровень содержания. Собаки — 1,0–3,5 нг/мл; кошки — 1,0–4,0 нг/мл.

(Примеч.: В разных диагностических лабораториях используются разные пределы нормы).

Для перевода из нг/мл в пмоль/л, умножьте на 12,87.

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Причины, вызывающие изменение концентрации свободного T_4 в сыворотке. Имеется мало данных по оценке влияния разных факторов (например, сопутствующих заболеваний, лекарственных препаратов) на концентрацию свободного T_4 в сыворотке. Можно считать, что причины, влияющие на содержание общего T_4 , оказывают такое же воздействие и на свободный T_4 , если клинические исследования не свидетельствуют об обратном.

Причины, вызывающие понижение концентрации свободного T_4 в сыворотке. Те же, что и для общего T_4 . В нашей лаборатории концентрация свободного T_4 менее 1,0 нг/мл (особенно менее 0,5 нг/мл) подтверждает гипотиреоз, если история болезни, результаты осмотра пациента и лабораторные анализы указывают на его вероятность.

Причины, вызывающие повышение концентрации свободного T_4 в сыворотке. Те же, что и для T_4 .

В проведенном нами исследовании 26 кошек с незначительным гипертиреозом у 60 % из них отмечалось повышение концентрации общего T_4 , а у 96 % — свободного T_4 . У 5 % кошек с нормальной функцией щитовидной железы и с заболеванием, не связанным с щитовидной железой, наблюдалось повышение концентрации свободного T_4 (Peterson et al., 1995). Хотя равновесный диализ свободного T_4 является менее доступным и более дорогим методом, чем определение общего T_4 , он имеет ценность для диагностики гипертиреоза при содержании общего T_4 в пределах нормы.

ЭНДОГЕННЫЙ ТИРЕОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН У СОБАК

Применение. Содержание тиреостимулирующего гормона оценивается при подозрении гипотиреоза у собак. Теоретически, определение концентрации тиреостимулирующего гормона у собак одновременно с определением концентрации общего и свободного T_4 должно повысить точность постановки диагноза у собак с подозрением на гипотиреоз.

Достоинства: легкодоступный тест; может повысить точность диагноза при оценке функции щитовидной железы, если определять содержание и других гормонов щитовидной железы; гормон стабилен во время взятия пробы и при ее перевозке.

Недостатки: незначительная диагностическая ценность оценки содержания только тиреостиму-

лирующего гормона — у собак с гипотиреозом обычно содержание тиреостимулирующего гормона находится в нормальных пределах, повышенного содержания характерно для собак с «синдромом снижения содержания тироксина». Лабораторными тестами не удастся выявить низкое содержание тиреостимулирующего гормона.

Лабораторные исследования. Для оценки содержания тиреостимулирующего гормона у собак используются следующие методы: иммунорадиометрический анализ и проба на тиреостимулирующий гормон. Для здоровых собак и собак с гипотиреозом эти анализы имеют одинаковую ценность. Но они не эффективны для оценки концентрации тиреостимулирующего гормона у кошек.

Нормальный уровень содержания. Собаки — 0,01–0,5 нг/мл.

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Причины, вызывающие понижение концентрации тиреостимулирующего гормона в сыворотке. До сегодняшнего времени не выявлены.

Причины, вызывающие повышение концентрации тиреостимулирующего гормона в сыворотке. Первичный гипотиреоз у собак и синдром снижения содержания тироксина. Идеально, при первичном гипотиреозе у собак содержание эндогенного тиреостимулирующего гормона должно быть увеличено, а содержание общего T_4 и свободного T_4 в сыворотке понижено. В наших предварительных исследованиях у 16 собак со спонтанным гипотиреозом средняя концентрация тиреостимулирующего гормона в сыворотке была 0,48 нг/мл (от 0,07 до 2,1 нг/мл), а у 35 собак с синдромом снижения содержания тироксина и с сопутствующим заболеванием — 0,18 нг/мл (от 0,01 до 2,3 нг/мл). У 14% собак с синдромом снижения содержания тироксина концентрация тиреостимулирующего гормона была выше указанных границ, а у 38 % собак со спонтанным гипотиреозом — в указанных пределах. Другие исследователи тоже сталкивались с подобными проблемами, с совпадением результатов у собак с гипотиреозом и с синдромом снижения содержания тироксина и с сопутствующим заболеванием.

Из данных этих исследований можно сделать следующие выводы: 1 — при диагностике функции щитовидной железы нельзя ограничиваться только определением концентрации эндогенного тиреостимулирующего гормона; 2 — при интерпретации содержания тиреостимулирующего гормона в сыворотке необходимо обязательно учитывать со-

держание общего T_4 и свободного T_4 в одной и той же пробе крови; 3 — если у собаки при повышенной концентрации тиреостимулирующего гормона концентрация T_4 и свободного T_4 понижена, то при соответствующих данных истории болезни и результатах осмотра животного можно точно поставить диагноз первичного гипертиреоза; 4 — если концентрации T_4 , свободного T_4 и тиреостимулирующего гормона находятся в пределах нормы, то гипертиреоз можно исключить; 5 — любые другие комбинации T_4 , свободного T_4 и тиреостимулирующего гормона невозможно однозначно интерпретировать.

АУТОАНТИТЕЛА К ТИРОКСИНУ

Применение. Аутоантитела к тироксину определяют для объяснения несоответствующих концентраций T_4 или T_3 у собак при подозрении на гипотиреоз, для выявления лимфоцитарного тиреоидита у собак с гипотиреозом и, возможно, в качестве определяющего теста на лимфоцитарный тиреоидит у собак с синдромом снижения содержания тироксина, которых предполагается использовать для разведения («Аутоантитела к тиреоглобулину»). Антитела тироксина могут повлиять на результаты радиоиммуноанализа по определению концентрации T_4 и T_3 и привести к ложным результатам (Thacker et al., 1992; Young et al., 1985). Степень воздействия зависит от типа радиоиммуноанализа. Заниженные результаты характерны для методов с неспецифическим отделением (например с использованием сульфата аммония, активированного угля), а завышенные — для антительных систем, где используются трубки, покрытые антителами. У таких пациентов для определения точных концентраций T_4 или T_3 необходимо применять специальные методы экстракции иммуноглобулина до проведения анализа. К счастью, менее чем в 1 % случаев антитела оказывают значительное влияние на результаты оценки концентрации T_4 .

Если у собаки обнаруживается положительный титр антител тироксина, то при наличии соответствующих клинических признаков, результатов лабораторных исследований и пониженного или повышенного содержания тироксина в сыворотке можно не сомневаться в гипотиреозе, вызванном лимфоцитарным тиреоидитом. Трудно поставить диагноз, если титр антител положительный, но у собаки не выявлены какие-либо клинические признаки или отклонения в лабораторных анализах и содержание тироксина находится в пределах нормы. Это может быть первым проявлением лимфоцитарного тиреоидита, а возможно, что животное абсолютно здорово. Неизвестно, какой процент собак с синдромом снижения содержания тироксина и положительным титром антител к ти-

роксину страдает клинически выраженным гипотиреозом.

АУТОАНТИТЕЛА К ТИРЕОГЛОБУЛИНУ

Применение. Наличие аутоантител к тиреоглобулину определяют для подтверждения лимфоцитарного тиреоидита у собак с гипотиреозом, а также для применения в качестве диагностического теста на лимфоцитарный тиреоидит у собак с синдромом снижения содержания тироксина, которых предполагается использовать в разведении. Считается, что циркулирующие в крови аутоантитела к тиреоглобулину связаны с лимфоцитарным тиреоидитом. Возникновение аутоантител к тиреоглобулину взаимосвязано с возникновением аутоантител к T_3 и T_4 , и исследования показывают, что у собак с лимфоцитарным тиреоидитом, у которых в сыворотке не обнаруживаются аутоантитела к T_3 и T_4 , присутствуют аутоантитела к тиреоглобулину. Это свидетельствует о том, что определение наличия аутоантител к тиреоглобулину является лучшим диагностическим тестом на лимфоцитарный тиреоидит, чем определение наличия аутоантител к T_3 и T_4 . Однако у собак с гипотиреозом может не обнаружиться аутоантител к тиреоглобулину, тогда как у собак с синдромом снижения содержания тироксина они могут присутствовать. Наличие аутоантител к тиреоглобулину подтверждает возникновение гипотиреоза по причине лимфоцитарного тиреоидита, если у собаки присутствуют соответствующие клинические признаки, об этом свидетельствуют данные осмотра и лабораторные исследования. Определение аутоантител к тиреоглобулину также является хорошим диагностическим тестом на лимфоцитарный тиреоидит для собак, которых собираются использовать для разведения. Таким образом, положительный тест на аутоантитела к тиреоглобулину, как и на аутоантитела к T_3 и T_4 , подтверждает лимфоцитарный тиреоидит. В таком случае необходимо через несколько месяцев повторно провести тест перед тем, как использовать животное для разведения. Неизвестно, насколько появление аутоантител к тиреоглобулину связано с развитием гипотиреоза.

ТЕСТ СУПРЕССИИ T_3

Применение. Этот тест используют для подтверждения гипертиреоза со скрытым течением у кошек. С помощью его можно определить изменение секреции гипофизом тиреостимулирующего гормона при супрессии лиотиронином натрия. У здоровых кошек введение T_3 вызывает угнетение секреции тиреостимулирующего гормона, снижая при этом концентрацию T_4 в сыворотке. Оценка содержания в сыворотке T_4 дает верные результаты, так как из экзогенного T_3 не может образоваться T_4 . У кошек с гипертиреозом тироксин секретир-

руется автономно и введение T_3 не даст супрессивного эффекта.

Достоинства: простота теста, сравнительно низкая стоимость, легкость в интерпретации результатов.

Недостатки: необходимо три дня для проведения теста; точность его зависит от того, сможет ли владелец животного дать лекарство семь раз и от того, проглотит ли кошка таблетки.

Проведение теста. В сыворотке определяется концентрация T_4 и T_3 . Далее со следующего утра владелец дает животному таблетки натрия лиотиронина — синтетический T_3 (Cytobin, SmithKline Beecham Animal Health, Exton, PA), первые два дня по 25 мкг три раза в день. На третий день утром дается последняя, седьмая доза. Через два — четыре часа берется вторая проба крови для определения концентрации T_4 и T_3 .

Интерпретация результатов. У здоровых кошек концентрация T_4 после проведения теста составляет менее 1,5 мкг/мл. У кошек с гипертиреозом концентрация T_4 превышает 2,0 мкг/мл. Содержание T_4 от 1,5 до 2,0 мкг/мл не имеет диагностического значения. При снижении концентрации T_4 трудно сделать какие-либо выводы, хотя снижение концентрации на 50 % характерно для здоровых кошек, а не для кошек с гипертиреозом (Peterson et al., 1990). Содержание T_3 в сыворотке определяется для того, чтобы проверить, правильно ли владелец провел подготовку животного к проведению теста. При правильном назначении лиотиронина натрия концентрация T_3 в сыворотке должна повышаться независимо от функции щитовидной железы. Если концентрация T_4 не снизилась, а концентрация T_3 не повысилась, то скорее всего владелец подготовил животное неверно и результаты теста недействительны.

ТЕСТ СТИМУЛЯЦИИ ТИРЕОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ГОРМОНА

Применение. Тест проводят для подтверждения гипотиреоза у собак. Преимущество его состоит в том, что он позволяет отличить гипотиреоз от синдрома снижения содержания тироксина у собак с пониженным содержанием T_4 .

Достоинства: простота проведения теста и возможность дифференцировать гипотиреоз от других заболеваний, вызывающих снижение концентрации T_4 в сыворотке.

Недостатки: высокая стоимость, труднодоступность тиреостимулирующего гормона, невозможно интерпретировать результаты у некоторых собак.

Проведение теста. Пробы крови берутся сразу перед внутривенным введением тиреостимулиру-

ющего гормона в дозе 0,1 ЕД/кг (максимальная доза 5 ЕД) и через шесть часов после введения. В каждой пробе крови определяется содержание T_4 . Оставшееся количество тиреостимулирующего гормона может храниться на холоде в течение трех недель и в замороженном состоянии в течение трех месяцев без потери биологической активности.

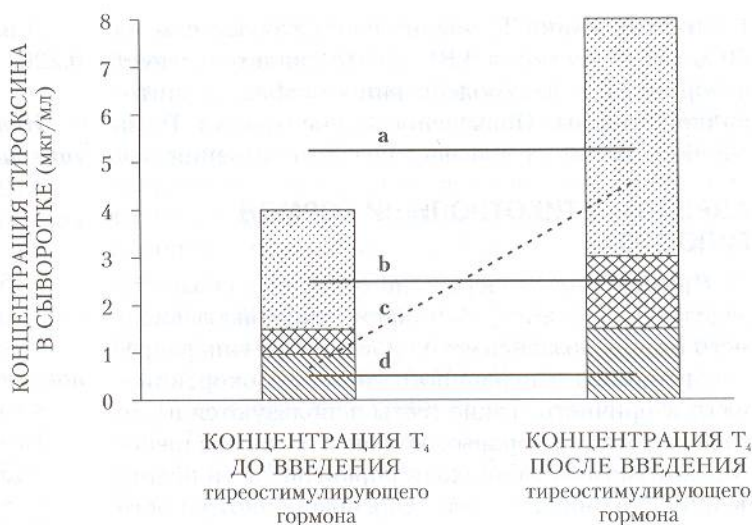
Интерпретация результатов. Результаты теста интерпретируются в зависимости от концентрации T_4 в сыворотке. В нашей лаборатории и при проведении теста, как было описано выше, у собак синдромом снижения содержания тироксина после введения тиреостимулирующего гормона концентрация T_4 в сыворотке была выше 3 мкг/мл, а у собак с первичным гипотиреозом — ниже нормы (т.е. <1,5 мкг/мл; рис. 8.9) (Nelson et al., 1991).

Если после введения тиреостимулирующего гормона концентрация T_4 находится в пределах нормы, то это свидетельствует о том, что животное здорово, за исключением случаев, когда до введения тиреостимулирующего гормона концентрация T_4 повышена и не меняется после его введения (прямая «а») или при пониженной концентрации T_4 до введения тиреостимулирующего гормона и нормальной реакции на его введение (прямая «с»). Необходимо учитывать возможность первичного гипотиреоза с антителами к T_4 (прямые «а» и «b») и вторичного гипотиреоза или супрессивного эффекта сопутствующего заболевания (прямая «с»). Если отмечается низкая концентрация T_4 как до, так и после введения тиреостимулирующего гормона (прямая «d») или после введения тиреостимулирующего гормона, концентрация T_4 находится в пределах, не имеющих диагностического значения, то это может указывать на гипотиреоз или на супрессивный эффект сопутствующих заболеваний.

Концентрация T_4 в пределах от 1,5 до 3 мкг/мл не имеет диагностического значения и может лишь указывать на начинающийся гипотиреоз или на супрессию щитовидной железы из-за сопутствующего заболевания или применения медикаментов у собак с синдромом снижения содержания тироксина. Однако при серьезном системном заболевании после введения тиреостимулирующего гормона концентрация T_4 может совпадать с диагностической концентрацией на первичный гипотиреоз (т.е. менее 1,5 мкг/мл). Также трудно интерпретировать пониженную концентрацию до введения тироксина и нормальную — после введения. Для более точного определения функции щитовидной железы иногда может быть необходимо изучение истории болезни, результатов осмотра животного и лабораторных исследований и в некоторых случаях реакции на стандартное лечение. Концентрация T_4 выше нормы до и после введения тиреостимулирующего гормона при слабой

Рис. 8.9. Интерпретация результатов теста стимуляции тиреотропного гормона у собак.

Наклонные черточки — нормальная концентрация; перекрестные штрихи — концентрация, не имеющая диагностического значения; наклонные линии — концентрация при гипотиреозе. (По Nelson RW, Couto CG: Essentials of Small Animal Internal Medicine. St. Louis, Mosby-Year Book, 1992, p. 549.)



реакции щитовидной железы на его введение (рис. 8.9) характерна для собак с гипотиреозом и может свидетельствовать о наличии в крови антител к тироксину у собак с лимфоцитарным тиреоидитом.

ТЕСТ СТИМУЛЯЦИИ ТИРЕОТРОПИНВЫСВОБОЖДАЮЩЕГО ГОРМОНА

Применение. Тест используется для подтверждения гипотиреоза у собак и скрытой формы гипотиреоза у кошек. Основное его преимущество в том, что он позволяет отличить гипотиреоз от синдрома снижения содержания тироксина у собак с низким содержанием T_4 в сыворотке.

Достоинства: простота проведения теста, доступность тиреотропинвысвобождающего гормона (ТБГ).

Недостатки: высокая стоимость, у собак, чаще, чем при проведении теста стимуляции тиреотропного гормона, возникают случаи, когда невозможно интерпретировать результаты теста; у кошек часто проявляются побочные эффекты.

Проведение теста. В нашей клинике для проведения теста стимуляции ТБГ мы вводим собакам внутривенно 0,2 мг ТБГ и берем пробы крови до его введения и через четыре часа после введения для определения концентрации общего T_4 . При проведении теста у кошек пробы крови берутся до введения ТБГ в дозе 0,1 мг/кг и через четыре часа после введения. Побочные реакции (т.е. гиперсаливация, выделение мочи, дефекация, рвота, миоз, тахикардия и тахипноэ) часто возникают у кошек и могут проявляться у собак при превышении дозы до 0,1 мг/кг. Побочные реакции обычно проявляются сразу после введения ТБГ и могут длиться около четырех часов.

Интерпретация результатов. Интерпретация результатов теста стимуляции ТБГ более субъективна, чем теста стимуляции тиреотропного гормона, частично из-за того, что увеличение концентрации общего T_4 в первом тесте не такое резкое. В нашей лаборатории и при проведении теста, как было описано выше, у собак с синдромом снижения содержания тироксина после введения ТБГ концентрация T_4 в сыворотке должна быть более 2 мкг/мл, т.е. у собак с синдромом снижения содержания тироксина концентрация T_4 после введения ТБГ должна повыситься как минимум на 0,5 мкг/мл по сравнению с исходным содержанием T_4 . В противоположность этому у собак с первичным гипотиреозом после введения ТБГ концентрация T_4 в сыворотке должна быть ниже нормы (т.е. <1,5 мкг/мл), и после введения ТБГ повышение концентрации T_4 должно быть менее чем на 0,5 мкг/мл. Концентрации T_4 от 1,5 до 2,0 мкг/мл после введения ТБГ не имеют диагностического значения и могут указывать на раннюю стадию гипотиреоза или на супрессию функции щитовидной железы под воздействием сопутствующих заболеваний или применяемых медикаментов у других собак с синдромом снижения содержания тироксина.

У здоровых кошек и с заболеваниями, не относящимися к щитовидной железе, концентрация T_4 через четыре часа после внутривенного введения ТБГ увеличивается в два раза (Peterson et al., 1994). У кошек с гипертиреозом однократное введение ТБГ не должно вызвать увеличения секреции тиреостимулирующего гормона гипофизом. Следовательно, у кошек с незначительным гипертиреозом увеличение концентрации T_4 незначительно или вовсе отсутствует. Повышение концентрации сывороточного T_4 менее чем на 50 % после введения ТБГ также характерно для гипертиреоза.

Если содержание T_4 увеличивается более чем на 60 % после введения ТВГ, то это свидетельствует о нормальном взаимодействии гипофиза и щитовидной железы. Повышение концентрации T_4 на 50–60 % не имеет диагностического значения.

АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН ГИПОФИЗА

Применение. Содержание гормона у собак определяется для дифференциации гипофизозависимого от адренозависимого спонтанного гиперадренокортицизма и первичного гипоадренокортицизма от вторичного. Такие тесты используются и для кошек, хотя у здоровых кошек и с гиперадренокортицизмом из-за опухоли корковой части надпочечника концентрация адренокортикотропного гормона (АСТН) может быть менее 10 пг/мл (Smith and Feldman, 1987). Измерение концентрации эндогенного АСТН не используется для диагностики гиперадренокортицизма, так как секреция носит эпизодический характер и концентрация совпадает при нормальном и гипофизозависимом гиперадренокортицизме.

Достоинства: самый надежный тест для дифференциации гипофизозависимого гиперадренокортицизма от опухоли коры надпочечников.

Недостатки: АСТН является нестабильным гормоном и требует особых мер обращения (см. далее); пробы плазмы должны находиться в замороженном состоянии; ограниченная доступность и высокая стоимость.

Проведение теста. Пробы крови должны быть взяты между восемью и девятью часами утра, желательно после того, как животное было оставлено в клинике на ночь. Кровь необходимо брать с помощью охлажденного одноразового шприца с гепарином, а затем ее быстро переместить в охлажденные пластиковые пробирки и положить на холод до центрифугирования. Или же кровь можно поместить в охлажденные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой, покрытые силиконом, и положить на холод. Кровь надо сразу же отцентрифугировать, а плазму заморозить в пластиковых пробирках. Все эти действия должны занять менее 10 минут. Пробы необходимо перевезти и держать в замороженном виде до оценки содержания АСТН. Получение действительных проб ограничено доступностью и стоимостью.

Лабораторные исследования. Содержание АСТН измеряется в плазме радиоиммуноанализом. Лабораторное исследование должно быть адаптировано для собак и кошек.

Нормальный уровень содержания. Собаки — 10–100 пг/мл; кошки — до 110 пг/мл.

Для перевода из пг/мл в пмоль/л умножьте на 0,220.

Интерпретация результатов анализа у собак с гиперадренокортицизмом:

<10 пг/мл — адренозависимый гиперадренокортицизм;

10–45 пг/мл — не диагностируется;

>45 пг/мл — гипофизозависимый гиперадренокортицизм.

Интерпретация результатов у собак с гипоадренокортицизмом:

<10 пг/мл — вторичный гипоадренокортицизм;

10–45 пг/мл — не диагностируется;

>45 пг/мл — первичный гипоадренокортицизм.

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Артефакты. Ложное снижение — хранение плазмы не в замороженном состоянии, оттаивание пробы во время перевозки в лабораторию, использование стеклянного шприца или стеклянной пробирки во время забора и хранения пробы.

Препараты, влияющие на изменение концентрации АСТН. Снижение содержания АСТН вызывают глюкокортикоиды (например, дексаметазон). Инсулин может вызвать повышение содержания АСТН.

Причины, вызывающие изменение концентрации АСТН в плазме. Концентрация эндогенного АСТН может изменяться при первичных нарушениях функции гипофиза или при нарушениях, вызывающих изменение концентрации кортизола в крови и ингибирующих секрецию АСТН (табл. 8.12).

К нарушениям функции гипофиза относятся гипофизозависимый гиперадренокортицизм, при котором секреция АСТН повышается (рис. 8.10), и вторичный гипоадренокортицизм, возникающий по причине гипофункции гипофизарного кортикотропа и снижении секреции АСТН (рис. 8.11).

Таблица 8.12

Причины, вызывающие изменение концентрации эндогенного адренокортикотропного гормона (АСТН) в плазме у собак

Повышение содержания	Гипофизозависимый гиперадренокортицизм
	Первичный гипоадренокортицизм
Понижение содержания	Адренозависимый гиперадренокортицизм
	Ятрогенный гиперадренокортицизм
	Спонтанный вторичный гипоадренокортицизм*
	Неправильное взятие/хранение проб крови

* Редко.

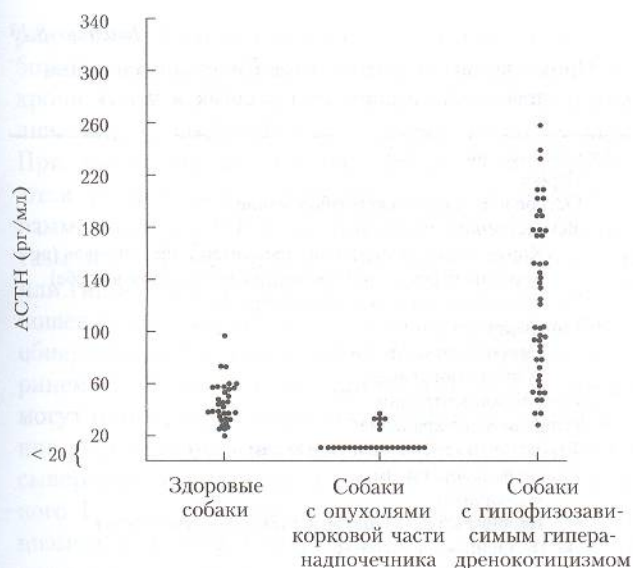


Рис. 8.10. Концентрация эндогенного адренокортикотропного гормона (АСТН) у клинически здоровых собак, собак с адренозависимым гиперандрокортицизмом (карциномы или аденомы корковой части надпочечника) и у собак с гипофизозависимым гиперандрокортицизмом. (По Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia, WB Saunders, 1987, p. 168.)

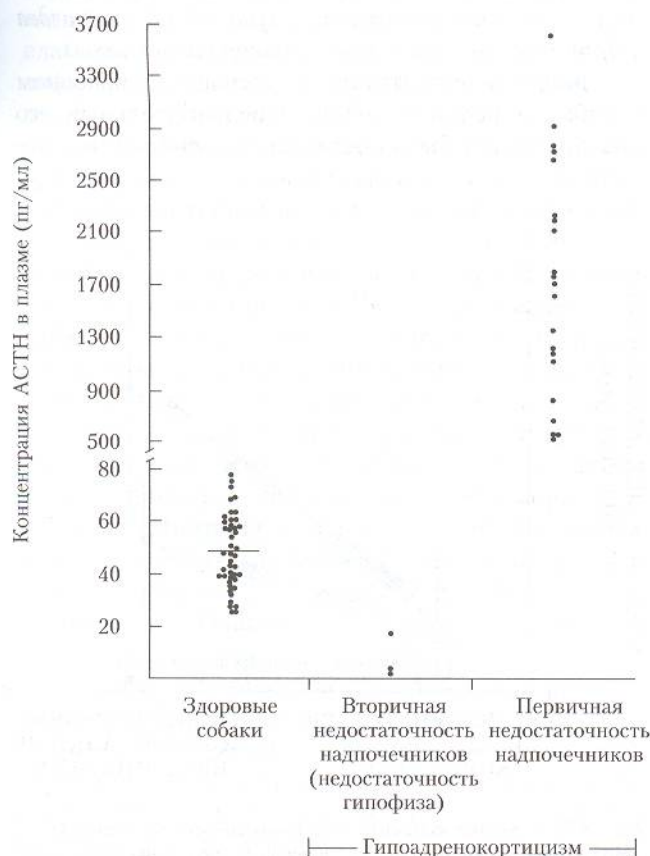


Рис. 8.11. Концентрация эндогенного адренокортикотропного гормона (АСТН) в плазме у здоровых собак, собак со вторичной недостаточностью надпочечников и у собак с первичной недостаточностью надпочечников. (По Feldman EC, Peterson ME: Hypoadrenocorticism. Vet Clin North Am 1984; 14:761.)

Активные опухоли пучковой зоны коры надпочечников увеличивают секрецию кортизола, которая ингибирует секрецию АСТН; обычно концентрация его в плазме снижается до неопределяемых значений (рис. 8.10). То же самое происходит при избыточном экзогенном поступлении глюкокортикоидов (т.е. в случае ятрогенного гиперандрокортицизма). При разрушении пучковой зоны (т.е. при первичном гипоандрокортицизме) происходит снижение концентрации кортизола в крови и вследствие этого повышение концентрации АСТН в плазме (рис. 8.11). Оценка эндогенного АСТН у кошек дает такие же результаты (Peterson et al., 1989), при том, что у здоровых кошек концентрация АСТН в крови может быть менее 10 пг/мл. Такие же результаты можно получить у кошек с опухолью корковой части надпочечника, что ставит под сомнение ценность такого исследования у этих животных.

ПЛАЗМЕННЫЙ КОРТИЗОЛ

Применение. Концентрацию кортизола определяют для оценки функции гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с подозрением на гиперандрокортицизм или гипоандрокортицизм. Для первого нарушения характерны такие клинические признаки, как полидипсия, полиурия, полифагия, эндокринная алопеция, пигментация, слабость, кальциноз кожи, эпидермальная/дермальная атрофия, изменение во внешнем виде (появление «пуза»), инсулиннезависимый сахарный диабет, гепатомегалия, стрессовая лейкограмма, повышение содержания щелочной фосфатазы, гиперхолестеринемия, персистирующая гипостенурия и хроническая инфекция мочевыводящих путей, особенно у пациентов среднего и пожилого возраста. При гипоандрокортицизме отмечаются сонливость, угнетение, анорексия, рвота, слабость, потеря веса, брадикардия, гиповолемия, гипонатриемия и гиперкалиемия, особенно у молодых животных и среднего возраста.

Достоинства: легкодоступный, стабильный гормон.

Недостатки: содержание кортизола само по себе не имеет никакого диагностического значения. Результаты можно интерпретировать только после воздействия на гипофизарно-надпочечниковую систему АСТН или дексаметазоном.

Лабораторные исследования. Содержание кортизола оценивается радиоиммуноанализом в гепаринизированной плазме или в плазме с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты. С помощью радиоиммуноанализа можно оценить содержание свободного и связанного с белком кортизола. Радиоиммуноанализ должен быть адаптирован для собак и кошек. Чтобы свести до мини-

Нужна связывающая плазму с эритроцитами, необходимо как можно скорее после взятия пробы крови отцентрифугировать и заморозить плазму. При перевозке плазма должна содержаться на холоде. Повторное замораживание, оттаивание или гемолиз не изменяют концентрацию кортизола в пробе. Голодание до 36 часов не влияет на содержание кортизола в крови, а также у собак и кошек не отмечено заметных колебаний концентрации кортизола в течение дня.

Нормальный уровень содержания. Собаки — 1,0–6,0 мкг/мл; кошки — 1,0–5,0 мкг/мл.

Для перевода из мкг/мл в нмоль/л, умножьте на 27,59.

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Артефакты, влияющие на содержание кортизола в плазме. Окружающая обстановка (например, стрессовое состояние) и хронические заболевания могут увеличить концентрацию кортизола в плазме. Экзогенное поступление глюкокортикоидных препаратов, содержащих гидрокортизон, кортизон, преднизон, преднизолон и, возможно, метилпреднизолон, оказывает влияние на результаты многих анализов и способствует ложному повышению значений кортизола. При хранении проб при температуре 22 °С концентрация кортизола в течение двух дней снижается на 21 %, а в течение восьми — на 57 %. При хранении образца при температуре 4 °С концентрация не изменяется в течение восьми дней.

Препараты, влияющие на изменение содержания плазменного кортизола. Применение эстрогенов может повысить содержание плазменного кортизола. Длительное назначение андрогенов или глюкокортикоидов и применение ацетата мегестрола снижает его концентрацию.

Причины гиперкортизолеми. Основная причина — гипернадренортицизм (табл. 8.13).

К дополнительным факторам относятся воздействие окружающей среды, которая вызывает стресс или возбуждение, хронические заболевания (например, сахарный диабет, почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность) и препараты, содержащие глюкокортикоиды, которые дают перекрестную реакцию с кортизолом в образце. Для того чтобы вызвать повышение концентрации кортизола в пробе, препарат должен быть введен в течение 12–24 часов до взятия пробы крови и все еще присутствовать в крови. Если глюкокортикоид был метаболизирован, концентрация плазменного кортизола снизится из-за нега-

Причины, вызывающие изменение концентрации плазменного кортизола у собак и кошек

Повышение концентрации	
Стресс	
Острое или хроническое заболевание	
Лекарственные препараты	
Кортизон, гидрокортизон, преднизон и преднизолон (по причине перекрестной реакции с кортизолом в пробе)	
Противоспазматические препараты	
Гиперадренортицизм	
Гипофизозависимый	
Адренозависимый	
Понижение концентрации	
Неправильное хранение	
Ятрогенный гипернадренортицизм	
Гипоадренортицизм	
Первичный	
Вторичный (т.е. гипофизарная недостаточность)	
Лекарственные препараты	
Ацетат мегестрола	

тивного ингибирующего эффекта экзогенных глюкокортикоидов на секрецию АСТН гипофизом. При этом феномене (ятрогенный гипернадренортицизм) проявляются признаки гипернадренортицизма, но гипофизарно-надпочечниковая система угнетена и находится в состоянии, характерном для гипоадренортицизма (рис. 8.12; подраздел «Причины, вызывающие гипокортизолемию»).

Гиперадренортицизм встречается в основном у собак и редко у кошек. Предварительный его диагноз может быть поставлен на основании исто-



Рис. 8.12. Средние концентрации плазменного кортизола (+/- 2 стандартных отклонения) до введения синтетического адренортикотропного гормона и через час после введения у контрольной группы собак, у собак со спонтанным гипернадренортицизмом и у собак с ятрогенным гипернадренортицизмом. (По Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 224.)

при болезни; результатов осмотра пациента и лабораторных исследований (т.е. общего анализа крови, биохимического анализа сыворотки и анализа мочи; подраздел «Плазменный кортизол»). При лабораторном исследовании крови выявляются такие отклонения, как стрессовая лейкограмма, повышение активности щелочной фосфатазы и ALT, гиперхолестеринемия, изостенурия или гипостенурия, протеинурия и бактериурия. У кошек с гипернадренкортицизмом наиболее часто обнаруживается гипергликемия и гиперхолестеринемия (Nelson et al., 1988). У собак и кошек могут отмечаться такие отклонения, как повышение содержания амилазы, липазы и инсулина в сыворотке и снижение концентраций T_4 , свободного T_4 и T_3 . Многим собакам с гипернадренкортицизмом ставится неверный диагноз первичного гепатита из-за наличия таких признаков, как гепатомегалия, повышение содержания печеночных ферментов (особенно щелочной фосфатазы) и желчных кислот в сыворотке, васкулярная гепатопатия.

Для постановки диагноза на гипернадренкортицизм и дифференциации гипофизозависимого гипернадренкортицизма от опухоли коркового слоя надпочечника необходимо оценить концентрацию плазменного кортизола после воздействия на гипофизарно-надпочечниковую систему АСТН или дексаметазоном (рис. 8.13).

Концентрация плазменного кортизола сама по себе не имеет диагностической ценности. К диагностическим тестам на гипернадренкортицизм относятся тест стимуляции АСТН, тест супрессии низкими дозами дексаметазона и комбинированный тест супрессии АСТН-дексаметазоном. Для дифференциации гипофизозависимого гипернадренкортицизма от опухоли корковой части надпочечника используется определение концентрации эндогенного АСТН, тесты супрессии низкими и высокими дозами дексаметазона и абдоминальная ультрасонография. Диагностика ятрогенного гипернадренкортицизма основывается на исследовании применения глюкокортикоидных препаратов и результатах теста стимуляции АСТН (вы можете подробнее ознакомиться с этими тестами в соответствующих разделах книги).

В нашей клинике для диагностики гипернадренкортицизма у собак и дифференциации гипофизозависимого гипернадренкортицизма от опухоли корковой части надпочечника чаще всего используется тест стимуляции АСТН, тест супрессии низкими дозами дексаметазона и абдоминальная ультрасонография. Отношение кортизол мочи:креатинин мочи может быть оценено как часть исследования на гипернадренкортицизм или чаще для того, чтобы в дальнейшем исключить гипернадренкортицизм при условии, что результаты пере-

численных выше тестов в пределах нормы или не могут быть как-либо интерпретированы, и у собаки отсутствуют четкие клинические признаки. Из-за того, что нет надежных методов лечения гипофизозависимого гипернадренкортицизма у кошек, его дифференциация опухоли корковой части надпочечника не имеет такого значения, как для собак; единственным надежным методом при опухоли корковой части надпочечника у кошек является односторонняя адреналэктомия, а при гипофизозависимом гипернадренкортицизме — двусторонняя адреналэктомия. Для диагностики гипернадренкортицизма у кошек мы используем тест стимуляции АСТН, тест супрессии дексаметазоном, определение отношения кортизол мочи:креатинин мочи и абдоминальную ультрасонографию.

Причины, вызывающие гипокортизолемию.

Основная причина — первичный гипoadренкортицизм (табл. 8.13) по причине разрушения клубочковой зоны надпочечников (зона, синтезирующая минералокортикоиды) и пучковой зоны (зона, синтезирующая глюкокортикоиды). К дополнительным причинам относятся ятрогенный гипернадренкортицизм (подраздел «Причины гиперкортизолемии»), вторичный гипoadренкортицизм, применение ацетата мегестрола и неправильное взятие и хранение проб. Вторичный гипoadренкортицизм возникает при избирательной недостаточности секреции глюкокортикоидов, которая часто вызвана понижением секреции АСТН при нарушении функции гипофиза.

Первичный гипoadренкортицизм чаще встречается у молодых собак и редко у кошек. Гипoadренкортицизм можно определить на основании истории болезни, осмотра пациента и результатов стандартных лабораторных анализов. При лабораторных исследованиях часто выявляется незначительная нерегенеративная анемия, отсутствие стресса на лейкограмме у больной собаки или кошки, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, азотемия, гиперфосфатемия, незначительная гиперкальциемия (12–14 мг/мл), незначительная гипогликемия (45–60 мг/мл) и метаболический ацидоз. Удельная масса мочи может варьировать от гиперстенурии до изостенурии (из-за потери натрия в почках и снижения градиента концентрации в мозговом веществе), что может придавать сходство с первичной почечной недостаточностью. Значительная гиперкалиемия (т.е. > 7 мЭкв/л) может повлиять на работу сердца. В таком случае нарушения будут обнаруживаться во втором отведении ЭКГ и проявляться в уменьшении амплитуды зубца Р, удлинении интервала Р–R и комплекса QRS, заострении зубца Т и желудочковой аритмии.

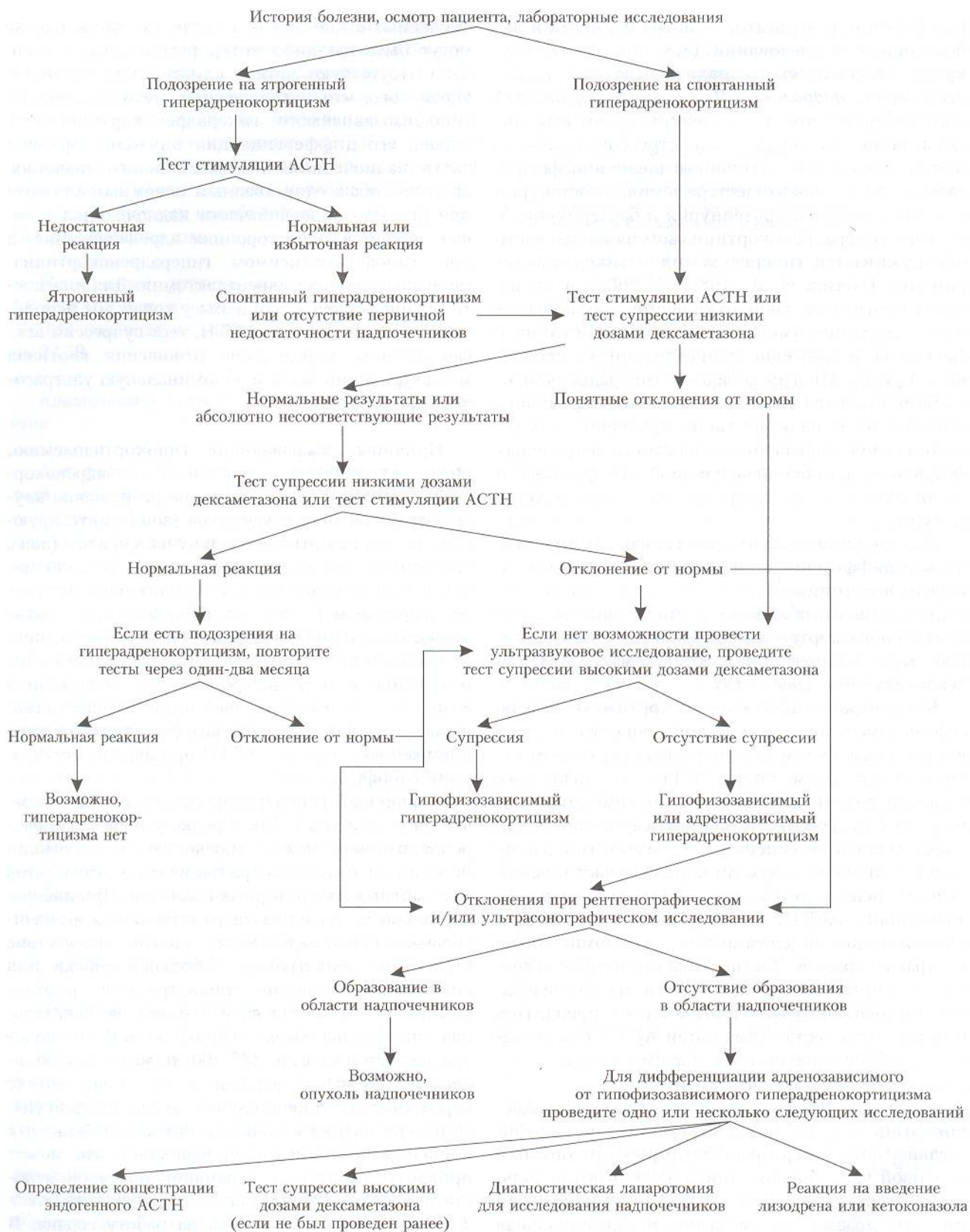


Рис. 8.13. Обследование пациентов с подозрением на гипернадренкортицизм на основании истории болезни (полиурия-полидипсия, полифагия, анеструс, затрудненное дыхание), осмотра (туловищная алопеция, «пузо», кальциноз кожи, гепатомегалия) и лабораторных исследований (повышение активности щелочной фосфатазы, лимфопения, эозинопения, гиперхолестеринемия, инфекция мочевыводящих путей). АСТН — адренкортикотропный гормон.

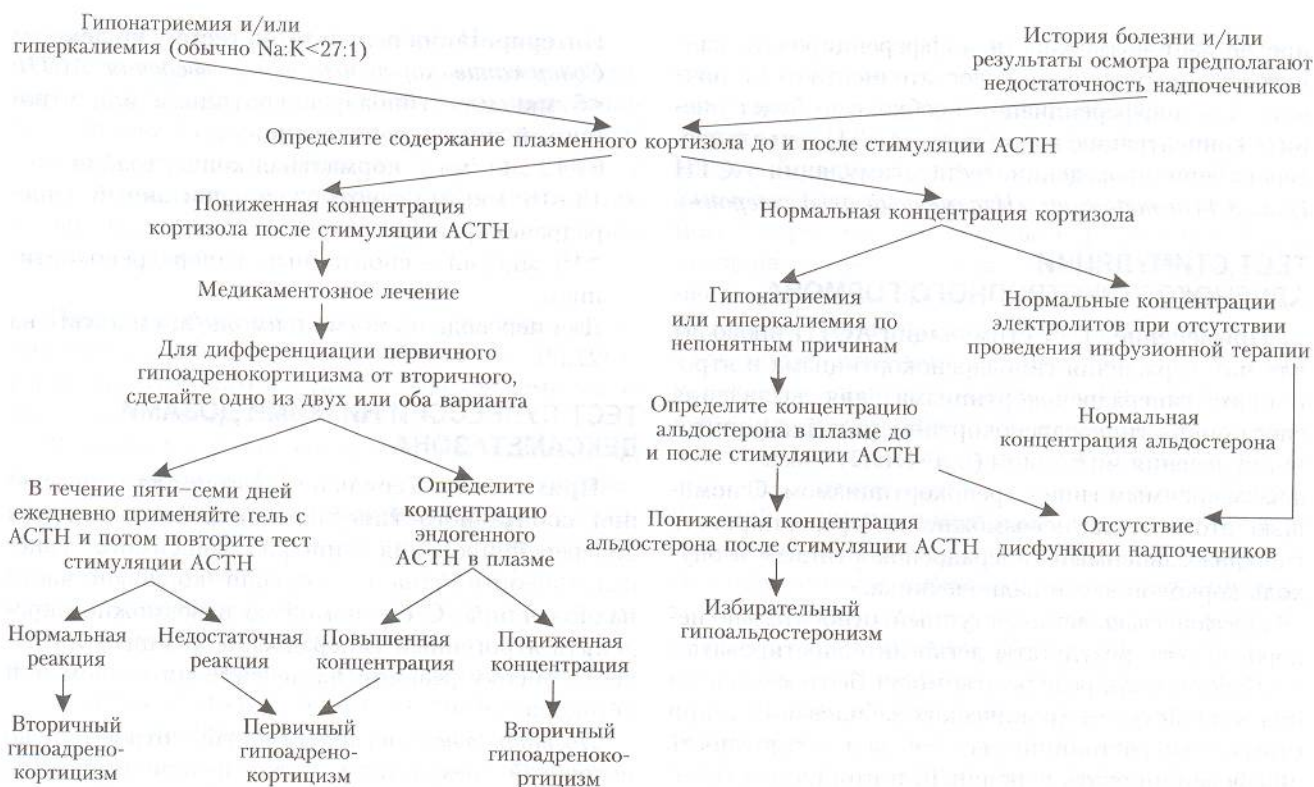


Рис. 8.14. Обследование собак и кошек с подозрением на гипoadренокортицизм и гипокортизолемию. АСТН — аденокортикотропный гормон.

К важным отклонениям, выявленным лабораторными исследованиями, относятся гиперкалиемия, гипонатриемия и гипохлоремия. Отношение Na:K отражает изменение содержания этих электролитов. При первичном гипoadренокортицизме отношение часто значительно меньше, чем 27:1 (нормальное отношение 27:1 — 40:1). Однако при нормальной концентрации электролитов гипoadренокортицизм не исключается. Концентрация электролитов в сыворотке может быть в нормальных пределах на ранних стадиях заболевания при избирательном гипокортизолизме у пациентов с гиподисфункцией надпочечников, которым была недавно проведена инфузионная терапия, а также при вторичном гипoadренокортицизме. Более того, другие заболевания (особенно почек, желудочно-кишечного тракта и печени) могут вызвать схожие изменения содержания электролитов. В гл. 6 описаны другие причины гипонатриемии, гипохлоремии и гиперкалиемии.

Для подтверждения диагноза гипераденокортицизм необходимо проведение теста стимуляции АСТН (рис. 8.14).

У животных с недостаточностью надпочечников концентрация кортизола в плазме понижена или находится в нижних пределах нормы, а после введения АСТН она остается неизменной или незначительно повышается (рис. 8.15).

С помощью теста стимуляции АСТН невозможно отличить первичную недостаточность надпочечников от вторичной. Сопутствующие отклонения в содержании электролитов указывают на первичный гипoadренокортицизм, но нормальные их содержа-

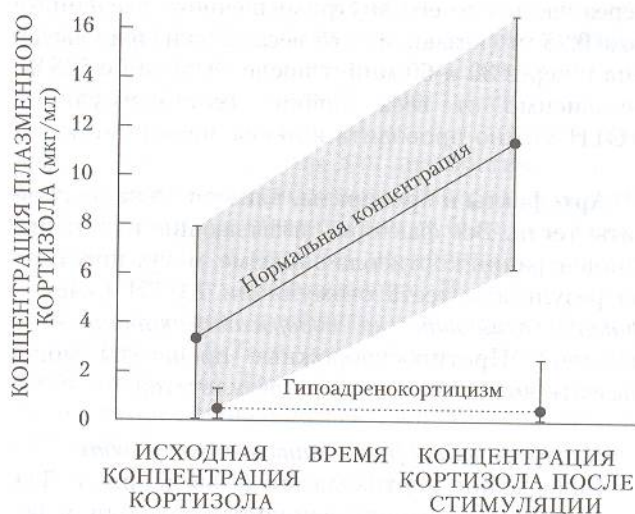


Рис. 8.15. Концентрация плазменного кортизола до и после стимуляции экзогенным аденокортикотропным гормоном у здоровых собак и собак с гипoadренокортицизмом. Результаты в среднем варьируют ± 2 стандартных отклонения. (По Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 289.)

ние не дает возможности дифференцировать раннюю стадию первичной недостаточности от вторичной. Для дифференциации необходимо будет оценить концентрацию эндогенного АСТН или альдостерона при проведении теста стимуляции АСТН (рис. 8.14 и подраздел «Плазменный альдостерон»).

ТЕСТ СТИМУЛЯЦИИ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА

Применение. Тест стимуляции АСТН проводят для подтверждения гипoadренокортицизма и ятрогенного гиперadренокортицизма, для выявления спонтанного гиперadренокортицизма и для мониторинга лечения митотаном (o,p'-DDD) собак с гипofизозависимым гиперadренокортицизмом. С помощью этого теста невозможно дифференцировать гипofизозависимый гиперadренокортицизм и опухоль корковой части надпочечника.

Достоинства: легкодоступный, относительно недорогой тест, результаты легко интерпретировать.

Недостатки: результаты могут быть завышены под воздействием хронических заболеваний и при стрессовом состоянии; тест не дает возможность дифференцировать первичный и вторичный гипoadренокортицизм.

Проведение теста. Это зависит от используемого типа АСТН и отличается для кошек и собак. Если АСТН вводится в виде геля, проба крови на кортизол берется до и через два часа после внутримышечного введения 2,2 ЕД/кг веса у собак и до введения, через час и через два часа после введения у кошек. При использовании синтетического АСТН пробы крови на кортизол берутся до и через час после его внутримышечного введения в дозе 0,25 мг (независимо от веса собаки) и до введения и через 30 и 60 минут после введения 0,125 мг независимо от веса кошки. Тест стимуляции АСТН можно проводить в любое время суток.

Артефакты и препараты, влияющие на результаты теста. Все факторы, вызывающие изменение концентрации кортизола в плазме, могут повлиять на результаты теста стимуляции АСТН («Артефакты, влияющие на содержание кортизола в плазме»). Противосудорожные препараты могут вызвать ложное повышение результатов.

Интерпретация результатов теста у собак.

Содержание кортизола после введения АСТН:
<5 мкг/мл — гипoadренокортицизм или ятрогенный гиперadренокортицизм;
6–18 мкг/мл — нормальная концентрация;
18–24 мкг/мл — возможен спонтанный гиперadренокортицизм;
>24 мкг/мл — спонтанный гиперadренокортицизм.

Интерпретация результатов теста у кошек.

Содержание кортизола после введения АСТН:
<5 мкг/мл — гипoadренокортицизм или ятрогенный гиперadренокортицизм;
6–12 мкг/мл — нормальная концентрация;
13–16 мкг/мл — возможен спонтанный гиперadренокортицизм;
>16 мкг/мл — спонтанный гиперadренокортицизм;

Для перевода из мг/мл в нмоль/л, умножьте на 27,59.

ТЕСТ СУПРЕССИИ НИЗКИМИ ДОЗАМИ ДЕКСАМЕТАЗОНА

Применение. Тест используется для определения спонтанного гиперadренокортицизма и для дифференцирования гипofизозависимого гиперadренокортицизма от опухоли корковой части надпочечника. С его помощью невозможно определить ятрогенный гиперadренокортицизм и провести оценку реакции на лечение митотаном или кетоконазолом.

Достоинства: легкодоступный, относительно недорогой, результаты легко интерпретировать. Часто позволяет подтвердить гиперadренокортицизм и одновременно определить, что он гипofизозависимый.

Недостатки: на результаты теста может повлиять сильный стресс или сопутствующее заболевание, до завершения теста необходимо избегать каких-либо других процедур, проведение теста занимает восемь часов.

Лабораторные исследования. Лучше всего начать проведение теста между восемью и девятью часами утра после содержания животного в течение ночи в клинике. Необходимо, чтобы животное постоянно находилось в клетке, за исключением выгула или взятия пробы крови. У собак проба крови берется сразу перед внутривенным введением дексаметазона в дозе 0,01 мг/кг веса и через четыре и восемь часов после введения. Такая же дозировка используется для кошек, а проба крови берется сразу перед введением и через четыре, шесть и восемь часов после введения. Можно использовать дексаметазон-фосфат в виде натриевой соли или дексаметазон в растворе полиэтиленгликоля.

Лабораторные исследования и артефакты (подраздел «Плазменный кортизол»).

Артефакты и препараты, влияющие на результаты теста. Все факторы, вызывающие изменение концентрации плазменного кортизола, могут повлиять на результаты теста супрессии низкими дозами дексаметазона («Артефакты, влияющие на

обращение кортизола в плазме»). На результаты одновременно могут повлиять применение противосудорожных препаратов, стресс (например, купание, диагностические исследования), экзогенные глюкокортикоиды и заболевания, не связанные с надпочечниками; чем серьезнее заболевание, тем больше вероятность получения ложноположительных результатов теста.

Интерпретация результатов. Для подтверждения гиперадrenокортицизма оценивают концентрацию плазменного кортизола через восемь часов после введения дексаметазона (рис. 8.16).

У здоровых собак концентрация плазменного кортизола не более 1,0 мкг/мл, а у собак с гипофизозависимым гиперадrenокортицизмом и с опухолью корковой части надпочечника концентрация кортизола через восемь часов составляет 1,4 мкг/мл или выше. Концентрация кортизола в пределах от 1,0 до 1,4 мкг/мл не имеет диагностического значения и для диагностики гиперадrenокортицизма необходимо учитывать другие данные.

Если концентрация кортизола через восемь часов после введения дексаметазона подтверждает гиперадrenокортицизм, то по концентрации кортизола в пробе, взятой через четыре часа после введения дексаметазона, можно отличить гипофизозависимый гиперадrenокортицизм от опухоли корковой части надпочечника (Mack and Feldman, 1990). Примерно у 60 % собак с гипофизозависимым гиперадrenокортицизмом низкие дозы декса-

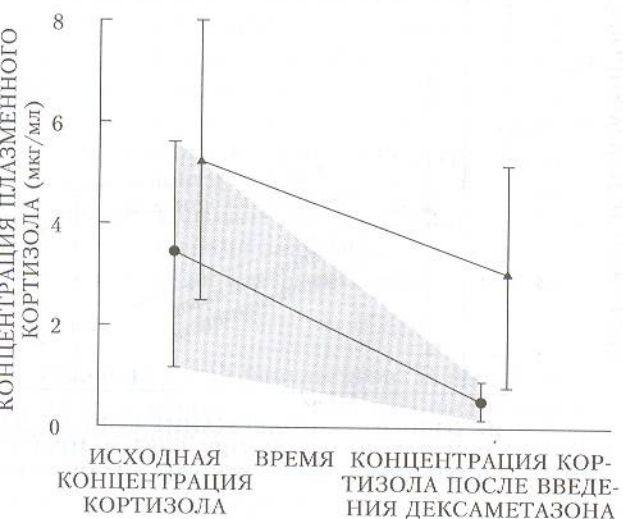


Рис. 8.16. Средняя концентрация плазменного кортизола (+/- 2 статистических отклонения) до и через восемь часов после внутривенного введения низкой дозы дексаметазона (0,01 мг/кг) в контрольной группе собак и у собак с гиперадrenокортицизмом.

Обратите внимание на небольшое наложение результатов после введения дексаметазона. (По Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1987, p. 164.)

метазона угнетают секрецию АСТН гипофизом и снижают содержание кортизола в плазме в первые два — шесть часов после введения дексаметазона. Такая супрессия не отмечается у собак с опухолью корковой части надпочечника, а также у 40 % собак с гипофизозависимым гиперадrenокортицизмом. Супрессия есть, если, во-первых, через 4 часа после введения дексаметазона концентрация плазменного кортизола составляет менее 1,4 мкг/мл, во-вторых, концентрация кортизола через четыре часа после введения дексаметазона составляет менее 50-процентной концентрации кортизола до введения дексаметазона и, в-третьих, если концентрация кортизола через восемь часов после введения дексаметазона составляет менее 50-процентной концентрации кортизола до введения дексаметазона (Feldman et al., 1996). Если у собаки с гиперфункцией надпочечников концентрация кортизола изменяется согласно одному из этих вариантов, то это практически всегда означает наличие гипофизозависимого гиперадrenокортицизма. Если ни один из этих трех случаев не отмечается, то это говорит об отсутствии супрессивного действия. Отсутствие супрессии характерно для гиперадrenокортицизма, но не позволяет отличить нарушения функции гипофиза от нарушения функции надпочечников.

Этот тест трудно интерпретировать у кошек. Обычно у здоровых кошек не отмечается супрессии после внутривенного введения дексаметазона в дозе 0,01 мг/кг и концентрация кортизола через восемь часов после введения дексаметазона не более 1,4 мкг/мл (Smith and Feldman, 1987). Если концентрация кортизола через четыре, шесть и восемь часов превышает 1,4 мкг/мл, то это подтверждает гиперадrenокортицизм. Если через четыре или шесть часов после введения дексаметазона концентрация кортизола меньше 1,4 мкг/мл, а через восемь часов больше 1,4 мкг/мл, то такие данные теста не применимы для диагностики. В этом случае можно предположить гиперадrenокортицизм, но такие результаты могут быть и у здоровых животных, у которых не проявился супрессивный эффект дексаметазона. В таком случае тест необходимо повторить с дексаметазоном в дозе 0,1 мг/кг («Тест супрессии высокими дозами дексаметазона»). Так как у кошек часто не проявляется супрессивный эффект, для диагностики гиперадrenокортицизма нельзя использовать только тест супрессии низкими дозами дексаметазона.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ТЕСТ СУПРЕССИИ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ — СТИМУЛЯЦИИ АСТН

Применение. Тест применяется редко для определения гиперадrenокортицизма. С помощью его невозможно четко дифференцировать гипофизозависимый гиперадrenокортицизм от опухоли

корковой части надпочечника, и он не должен быть использован для этих целей.

Достоинства: легкодоступный, проведение не занимает много времени и результаты несложно интерпретировать.

Недостатки: более высокая стоимость и меньшая надежность по сравнению с тестом стимуляции АСТН или тестом супрессии низкими дозами дексаметазона; стресс и хронические заболевания могут повлиять на результаты теста. *Не рекомендуется проводить этот тест.*

ТЕСТ СУПРЕССИИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ ДЕКСАМЕТАЗОНА

Применение. Он используется для дифференциации гипофизозависимого гиперандрокортицизма от опухоли корковой части надпочечника у собак со спонтанным гиперандрокортицизмом и для подтверждения гиперандрокортицизма у кошек. Сейчас этот тест применяется реже из-за все более доступного ультразвукографического исследования брюшной полости для оценки состояния надпочечников.

Проведение теста. Лучше всего начинать его между восемью и девятью часами утра, после того как животное на ночь оставалось в клинике. Животное должно находиться в клетке, его выводят только на прогулку или для получения проб крови. У собак проба крови на кортизол берется сразу до и через восемь часов после внутривенного введения дексаметазона в дозе 0,1 мг/кг веса. Можно также взять пробу через четыре часа после введения дексаметазона, но это не обязательно. Из нашего личного опыта известно, что проба на кортизол через четыре часа после введения дексаметазона не имела диагностического значения только у 2% собак, которым были проведены тесты супрессии низкими и высокими дозами дексаметазона (Feldman et al., 1996). Та же дозировка используется и для кошек, только пробы крови берутся сразу до и через четыре, шесть и восемь часов после введения дексаметазона. Для проведения теста можно использовать дексаметазон-фосфат в виде натриевой соли или в растворе полиэтиленгликоля.

Интерпретация результатов. Более высокие дозы дексаметазона используются для супрессии секреции АСТН гипофизом у собак с гипофизозависимым гиперандрокортицизмом. Супрессия отмечается, если концентрация кортизола через четыре или через восемь часов после введения дексаметазона меньше 1,4 мкг/мл и если концентрация кортизола через четыре или через восемь часов составляет менее 50-процентной концентрации кортизола до введения дексаметазона. Если у собак с гиперандрокортицизмом концентрация кортизола

соответствует одному или более из этих четырех вариантов, то скорее всего у животного гипофизозависимый гиперандрокортицизм. Примерно у 75 % собак с гипофизозависимым гиперандрокортицизмом проявляется как минимум один из этих четырех признаков супрессии. Если ни один из признаков не проявляется, это свидетельствует об отсутствии супрессии. Она не отмечается примерно у 25 % собак с гипофизозависимым гиперандрокортицизмом и практически у 100% собак с опухолью корковой части надпочечника (рис. 8.17).

Более высокие дозы дексаметазона (т. е. 1,0 мг/кг) можно использовать, чтобы попытаться вызвать супрессию секреции АСТН гипофизом у собак с дексаметазонустойчивым гипофизозависимым гиперандрокортицизмом. Однако процент собак с супрессией при более высоких дозах дексаметазона тот же, что и с супрессией дозой 0,1 мг/кг.

Тест супрессии высокими дозами дексаметазона также используется и для диагностики гиперандрокортицизма у кошек. У здоровых кошек концентрация кортизола в пробах, взятых через четыре, шесть и восемь часов после введения дексаметазона, должна быть меньше 1,4 мкг/мл. Такие же зна-



Рис. 8.17. Изменение концентрации кортизола во время проведения теста супрессии высокими дозами (0,1 мг/кг) дексаметазона у собак с гипофизозависимым или адренозависимым гиперандрокортицизмом.

Обратите внимание, что супрессия имеет диагностическое значение при гипофизозависимом гиперандрокортицизме. Недостаточная супрессия характерна для всех случаев опухоли корковой части надпочечника и в 25% случаев гипофизозависимого гиперандрокортицизма. (По Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1987, p. 169.)

чения концентрации могут быть и у некоторых кошек с гипопитуитарным гипернадпочечниковым синдромом. Если в восьмичасовой пробе концентрация кортизола выше 1,4 мкг/мл, то это свидетельствует о возможном гипернадпочечниковом синдроме. Его вероятность повышается, если в пробах через четыре и шесть часов концентрация кортизола также выше 1,4 мкг/мл. Гипопитуитарный гипернадпочечниковый синдром диагностируется, если у животных с гипернадпочечниковым синдромом концентрация кортизола после введения дексаметазона составляет менее 50% исходного содержания кортизола.

ОТНОШЕНИЕ КОРТИЗОЛ МОЧИ: КРЕАТИНИН

Применение. Отношение определяется в качестве показателя гипернадпочечниковости. У собак с гипернадпочечниковым синдромом за сутки с мочой выделяется больше свободного кортизола, чем у здоровых животных (Stolp et al., 1983). Содержание кортизола определяется стандартным радиоиммунным анализом в неэкстрагированной моче. У собак со спонтанным гипернадпочечниковым синдромом отношение кортизол мочи: креатинин значительно выше, чем у здоровых собак (Feldman and Mack, 1992). К сожалению, это отношение может быть повышено у собак с заболеваниями, не связанными с надпочечниками, и у собак с клиническими признаками гипернадпочечниковости, но с нормальной функцией гипоталамо-надпочечниковой системы.

Проведение анализа. Свободно взятая проба мочи передается в лабораторию для определения концентрации кортизола и креатинина. Желательно, чтобы проба мочи была взята хозяином в домашних условиях до приезда в клинику, а не после стрессового воздействия на животное перевозки в клинику, первичного осмотра, так как эти факторы могут повлиять на результаты анализа. Отношение кортизол мочи: креатинин определяется путем деления значения концентрации кортизола в моче на значение концентрации креатинина.

Интерпретация результатов. В нашей лаборатории у здоровых животных отношение кортизол мочи: креатинин составляет менее 1.35×10^{-5} . Если значение отношения находится в пределах нормы, то это исключает возможность гипернадпочечниковости. Отношение кортизол мочи: креатинин более 1.35×10^{-5} указывает на возможность гипернадпочечниковости, и в таком случае необходимо провести дополнительную диагностику (т.е. тест супрессии низкими дозами дексаметазона) для подтверждения диагноза с учетом истории болезни, данных осмотра животного и стандартных анализов крови. В одном исследовании специфичность отношения кортизол мочи: креатинин при сравне-

нии собак, не страдающих гипернадпочечниковым синдромом, с собаками с гипернадпочечниковым синдромом составила только 20 % (Smiley and Peterson, 1993). Таким образом, хотя нормальные значения отношения кортизол мочи: креатинин исключают гипернадпочечниковый синдром и являются показателями нормального состояния, повышенное отношение кортизол мочи: креатинин не является диагностическим признаком спонтанного гипернадпочечниковости. Само по себе повышение отношения кортизол мочи: креатинин не подтверждает гипернадпочечниковый синдром. У большинства собак с другими заболеваниями или в состоянии стресса это отношение повышено, как и у собак с гипернадпочечниковым синдромом.

У кошек нормальные значения отношения кортизол мочи: креатинина находятся в пределах от 0.2 до 3.6×10^{-5} (в среднем 1.3×10^{-5}). Значения отношения кортизол мочи: креатинин интерпретируются так же, как и у собак (т.е. при нормальном значении отношения гипернадпочечниковый синдром исключается, а повышенные значения могут свидетельствовать о возможности гипернадпочечниковости, но не подтверждают этот диагноз).

ПЛАЗМЕННЫЙ АЛЬДОСТЕРОН

Применение. Концентрация альдостерона редко определяется для выявления избирательной недостаточности альдостерона у пациентов с гипонатриемией, гиперкалиемией и нормальным изменением концентрации кортизола в ответ на введение АСТН; для дифференциации первичного заболевания надпочечников от вторичной атрофии надпочечников по причине недостаточности гипоталамуса или гипоталамуса у собак с нормальным содержанием электролитов в сыворотке и результатами теста стимуляции АСТН, указывающими на гипопункцию надпочечников; для выявления гиперальдостеронизма и для оценки гормональной функции надпочечников. При гиперальдостеронизме отмечается сонливость, слабость, гипонатриемия, гипернатриемия, гипертензия и адреномегалия.

Лабораторные исследования. Содержание альдостерона оценивается в гепаринизированной плазме или сыворотке или в плазме или сыворотке с этилендиаминтетрауксусной кислотой радиоиммунным анализом. В нашей лаборатории концентрация альдостерона в сыворотке и в плазме совпадает. Концентрация альдостерона в плазме сама по себе практически не имеет диагностической ценности. Содержание альдостерона интерпретируется только после стимуляции АСТН. При проведении теста пробы берутся в то же время, что и при проведении теста на содержание плазменного кортизола. Для получения точных результатов необ-

ходимо, чтобы анализ на содержание альдостерона был адаптирован к виду исследуемого животного и были установлены нормальные значения содержания альдостерона. Взятие проб и их транспортировка проводится так же, как описано в тесте на кортизол.

Нормальный уровень содержания в сыворотке у собак. Исходная концентрация: среднее значение 49 пг/мл; пределы: от 2 до 96 пг/мл.

Через час после введения синтетического АСТН: среднее значение 306 пг/мл; пределы: от 146 до 519 пг/мл.

Для перевода из пг/мл в нг/мл поделите результат на 10. Для перевода из пг/мл в пмоль/л умножьте на 2,775.

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Артефакты. Хранение пробы при 22 °C 3 дня и более и при 37 °C один день приведет к снижению концентрации альдостерона. Повышенное поступление натрия может снизить, а пониженное — повысить концентрацию альдостерона в сыворотке.

Интерпретация. Диагноз на гипоальдостеронизм ставится в случае, если исходная концентрация альдостерона в сыворотке понижена и после введения АСТН отмечается минимальное увеличение или отсутствие изменения концентрации альдостерона в плазме (Golden and Lothrop, 1988). Теоретически, оценка содержания альдостерона может иметь диагностическое значение для дифференциации первичного заболевания надпочечников от вторичной атрофии надпочечников из-за недостаточности гипофиза или гипоталамуса. Но, к сожалению, нет четкого разграничения концентрации альдостерона при этих заболеваниях. После введения АСТН у 15 собак с первичным гипоадренокортицизмом среднее содержание альдостерона в сыворотке составляло 13 пг/мл (от 0,1 до 91 пг/мл), а у двух собак с вторичным гипоадренокортицизмом — 28 и 41 пг/мл. Исходная значительно повышенная концентрация альдостерона и значительное повышение концентрации после введения АСТН предполагает гиперальдостеронизм у собак, у которых никакими другими причинами нельзя объяснить гипокалиемию, гиперкалиурию, гипернатриемию, пониженное содержание натрия в моче и системную гипертензию. Если при абдоминальной ультрасонографии обнаружится односторонняя адреномегалия, то это подтвердит диагноз.

Литература

Bauer JE: Diet-induced alterations of lipoprotein metabolism. JAVMA 1992; 201:1691–1694.

- Feldman EC, Mack RE: Urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. JAVMA 1992; 200:1637–1641.
- Feldman EC, Nelson RW: Hypothyroidism. In Feldman EC, Nelson RW (eds): Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 68–117.
- Feldman EC, Nelson RW, Feldman MS: Use of low- and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. JAVMA 1996; 209:772–775.
- Flanders JA, Scarlett JM, Blue JT, et al: Adjustment of total serum calcium concentration for binding to albumin and protein in cats: 291 cases (1986–1987). JAVMA 1989; 194:1609–1611.
- Golden DL, Lothrop CD: A retrospective study of aldosterone secretion in normal and adrenopathic dogs. J Vet Intern Med 1988; 2:121–125.
- Kallet AJ, Richter KP, Feldman EC, et al: Primary hyperparathyroidism in cats: Seven cases (1984–1989). JAVMA 1991; 199:1767–1771.
- Kaneko JJ, Mattheeuws D, Rottiers RP, et al: Glucose tolerance and insulin response in diabetes mellitus of dogs. J Small Anim Pract 1977; 18:85–94.
- Kirk CA, Feldman EC, Nelson RW: The diagnosis of naturally occurring Type I and Type II diabetes mellitus in the cat. Am J Vet Res 1993; 54:463–467.
- Mack RE, Feldman EC: Comparison of two low-dose dexamethasone suppression protocols as screening and discrimination tests in dogs with hyperadrenocorticism. JAVMA 1990; 197:1603–1606.
- Meuten DJ, Chew DJ, Capen CC, et al: Relationship of serum total calcium to albumin and total protein in dogs. JAVMA 1982; 180:63–67.
- Montgomery T, Nelson RW, Ferguson DC, et al: Comparison of five analog RIAs for free thyroxine in dogs [Abstract]. J Vet Intern Med 1991; 5:128.
- Nelson RW, Feldman EC, Smith MC: Hyperadrenocorticism in cats: Seven cases (1978–1987). JAVMA 1988; 193:245–250.
- Nelson RW, Ihle SL, Feldman EC, et al: Serum free thyroxine concentration in healthy dogs, dogs with hypothyroidism, and euthyroid dogs with concurrent illness. JAVMA 1991; 198:1401–1407.
- Peterson ME, Graves TK, Gamble DA: Triiodothyronine (T3) suppression test: An aid in the diagnosis of mild hyperthyroidism in cats. J Vet Intern Med 1990; 4:233–238.
- Peterson ME, Greco DS, Orth DN: Primary hypoadrenocorticism in ten cats. J Vet Intern Med 1989; 3:55–58.
- Peterson ME, Broussard JD, Gamble DA: Use of the thyrotropin releasing hormone stimulation test to diagnose mild hyperthyroidism in cats. J Vet Intern Med 1994; 8:279–286.
- Peterson ME, Liminana CM, Nichols CE: Determination of free T4 by dialysis as an aid in diagnosis of mild hyperthyroidism in cats [Abstract]. J Vet Intern Med 1995; 9:183.
- Reimers TJ, Lawler DF, Sutaria PM, et al: Effects of age, sex, and body size on serum concentrations of thyroid and adrenocortical hormones in dogs. Am J Vet Res 1990; 51:454–457.
- Saunders HM, Jzyk PK: The radiographic appearance of canine congenital hypothyroidism: Skeletal changes with delayed treatment. Vet Radiol 1991; 32:171–177.
- Smiley LE, Peterson ME: Evaluation of a urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. J Vet Intern Med 1993; 7:163–168.
- Smith MC, Feldman EC: Plasma endogenous ACTH concentrations and plasma cortisol responses to synthetic ACTH and dexamethasone sodium phosphate in healthy cats. Am J Vet Res 1987; 48:1719–1724.
- Sparkes AH, Adams DT, Cripps PJ, et al: Inter- and intraindividual variability of the response to intravenous glucose tolerance testing in cats. Am J Vet Res 1996; 57:1294–1298.

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и печени

- Дифференциация отхаркивания, регургитации и рвоты

Отхаркивание
Регургитация
Рвота
Питание и паразитарные заболевания
Обструкция
Заболевания, не относящиеся к желудочно-кишечному тракту
Панкреатит
Гастрит, энтерит и колит
Кровавая рвота
Воспаление брюшной полости
Гастронома

- Амилаза
- Липаза
- Гастрин
- Острая диарея
- Хроническая диарея
 - Диарея при заболеваниях толстого отдела кишечника
 - Заболевания тонкого отдела кишечника
 - Нарушение пищеварения
 - Синдром мальабсорбции без потери белка
 - Энтеропатия с потерей белка
- Характер фекалий
- Исследование фекалий методом ELISA для диагностики парвовирусной инфекции
- Исследование фекалий на наличие клостридиального энтеротоксина
- Посев фекалий
- Содержание жира в фекалиях
- Содержание крахмала в фекалиях
- Содержание мышечных волокон в фекалиях
- Протеолитическая активность фекалий
- Активность ингибитора альфа-1-протеазы в фекалиях
- Микроскопическое цитологическое исследование фекалий

- Скрытая кровь в фекалиях
- Тест абсорбции жиров
- Бентиромид (BT-РАВА)
- Трипсиноподобная иммунореактивность
- Тест абсорбции глюкозы после орального введения
- Тест переваривания крахмала
- Тест абсорбции D-ксилозы
- Содержание B_{12} /фолат в сыворотке крови
- Тест на содержание водорода в выдыхаемом воздухе
- Мазок фекалий (увлажненной пробы) на наличие паразитарных заболеваний
- Исследование фекалий методом флотации
- Исследование фекалий методом седиментации
- Определение *Giardia* в фекалиях
- Исследование фекалий на наличие *Cryptosporidia*
- Нарушения функции печени
 - Микрогепатия: уменьшенная печень
 - Гепатомегалия: увеличенная печень
 - Печеночная энцефалопатия
 - Желтуха
- Общий билирубин сыворотки
- Аланинаминотрансфераза (ALT)
- Аспартатаминотрансфераза (AST)
- Щелочная фосфатаза сыворотки (SAP)
- Гаммаглутамилтранспептидаза (GGT)
- Лактатдегидрогеназа (LDH)
- Тест ретенции бромсульфоталеина
- Индоцианин зеленый
- Желчные кислоты
- Аммиак и тест толерантности к аммиаку
- Холестерин
- Потеря веса или анорексия неустановленного генеза
- Болезненность в брюшной полости

Желудочно-кишечные расстройства (рвота, диарея, потеря веса, анорексия, желтушность, гепатомегалия, отклонения в поведении, связанные с процессом приема пищи, и болезненность брюшной полости) обычно требуют проведения лабораторных исследований. При проявлении таких нарушений, как дисфагия, регургитация, пtiализм, галитоз (дурной запах изо рта), запор, слизистый стул, кровавый стул и мелена лучше всего для начала сделать другие исследования (осмотр животного, рентгенографическое исследование, эндоскопию или инцизионную биопсию).

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ОТХАРКИВАНИЯ, РЕГУРГИТАЦИИ И РВОТЫ

Независимо от того, какие отмечаются выделения из ротовой полости, будь то жидкие, слизистые, пенные, пищевые или кровавые, необходимо четко определить, имеет ли место рвота, регургитация, тошнота или отхаркивание. Иногда дифференциальный диагноз можно поставить по данным истории болезни.

Отхаркивание

Отхаркивание — это откашливание содержимого легких или крупных дыхательных путей. Чаще всего такие выделения бывают слизистого характера с примесью пены или крови; желчь не отмечается. Причина кашля с наличием выделений из ротовой полости может быть установлена при изучении истории болезни. Регургитация и рвота обычно не сопровождаются кашлем, хотя регургитация часто возникает на фоне трахеита и аспирационной пневмонии. Из всех этих трех клинических признаков наиболее просто идентифицировать отхаркивание.

Регургитация

Регургитация (отрыжка) чаще всего отмечается при заболеваниях ротовой полости, гортани или глотки и обычно проявляется относительно пассивным выделением содержимого глотки. Тошнота — это выброс содержимого ротовой полости или глотки, и она может возникать из-за нарушений, вызывающих дисфагию (затрудненное проглатывание) или регургитацию. При тошноте отмечаются относительно слабые колебания брюшной стенки по сравнению с ярко выраженными колебаниями, отмечающимися при рвоте. Регургитация может начаться как сразу после приема пищи или воды, так и через несколько часов. Если при этом выделяется только слюна, то это значит, что животное, возможно, не принимало пищу несколько часов, а может быть и дней. Пища, которая выделяется при регургитации, не переварена и может принимать тубулярную форму, имеющую

размеры полости пищевода. Большинство владельцев не могут четко отличить переваренную пищу от непереваренной. Массы при регургитации, которые длительное время находились в пищеводе, часто размокают, имеют неприятный запах и смешиваются со слюной или слизью. Если присутствуют примеси крови, то это обычно непереваренная кровь (ярко красного цвета), тогда как кровь из желудка, как правило, частично подвергается перевариванию под воздействием желудочного сока и имеет вид кофейных зерен, которые хорошо заметны в непереваренных пищевых массах.

Иногда достаточно сложно по истории болезни отличить рвоту от регургитации, а у некоторых пациентов одновременно могут иметь место оба эти процесса. Рвота может стать причиной вторичного эзофагита, который вызывает регургитацию. Возможно, у пациента с длительно протекающим заболеванием пищевода развивается другое нарушение, из-за которого возникает рвота. Поэтому важно уточнить последовательность появления клинических признаков. Иногда бывает и так, что у животных с признаками регургитации на самом деле имеет место рвота. Для постановки дифференциального диагноза можно проследить за процессом выделения рвотных масс после приема пищи. Наблюдение за тем, как животное ест, может быть также полезным, поскольку это позволит выявить глоточную дисфагию и указать на наличие заболевания в области ротоглотки. У некоторых пациентов с глоточной дисфагией отмечается и дисфункция пищевода. Обычно контрастная рентгенография глотки и пищевода позволяет поставить дифференциальный диагноз этих двух заболеваний.

Обычно для диагностики регургитации необходимо изучить историю болезни, провести осмотр пациента, прямую или контрастную рентгенографию или эзофагоскопию (рис. 9.1).

Для контрастной рентгенографии лучше всего вместо контрастных йодсодержащих препаратов использовать барий, кроме тех случаев, когда имеется большая вероятность разрыва пищевода. Данную рентгенографию в основном применяют для выявления нарушений моторики пищевода по причине таких нарушений, как обструкция, дивертикул или фистула. Некоторые препараты (например, ксилазин), которые широко применяются для наркоза, могут вызвать паралич пищевода, что приведет к неверным результатам рентгенографического исследования. С помощью эзофагоскопии достаточно трудно диагностировать слабый тонус мускулатуры пищевода, но она дает возможность взять пробы тканей в местах поражения пищевода, дифференцировать интрамуральную обструкцию от экстрамуральной, ставить диагноз на эзофагит,

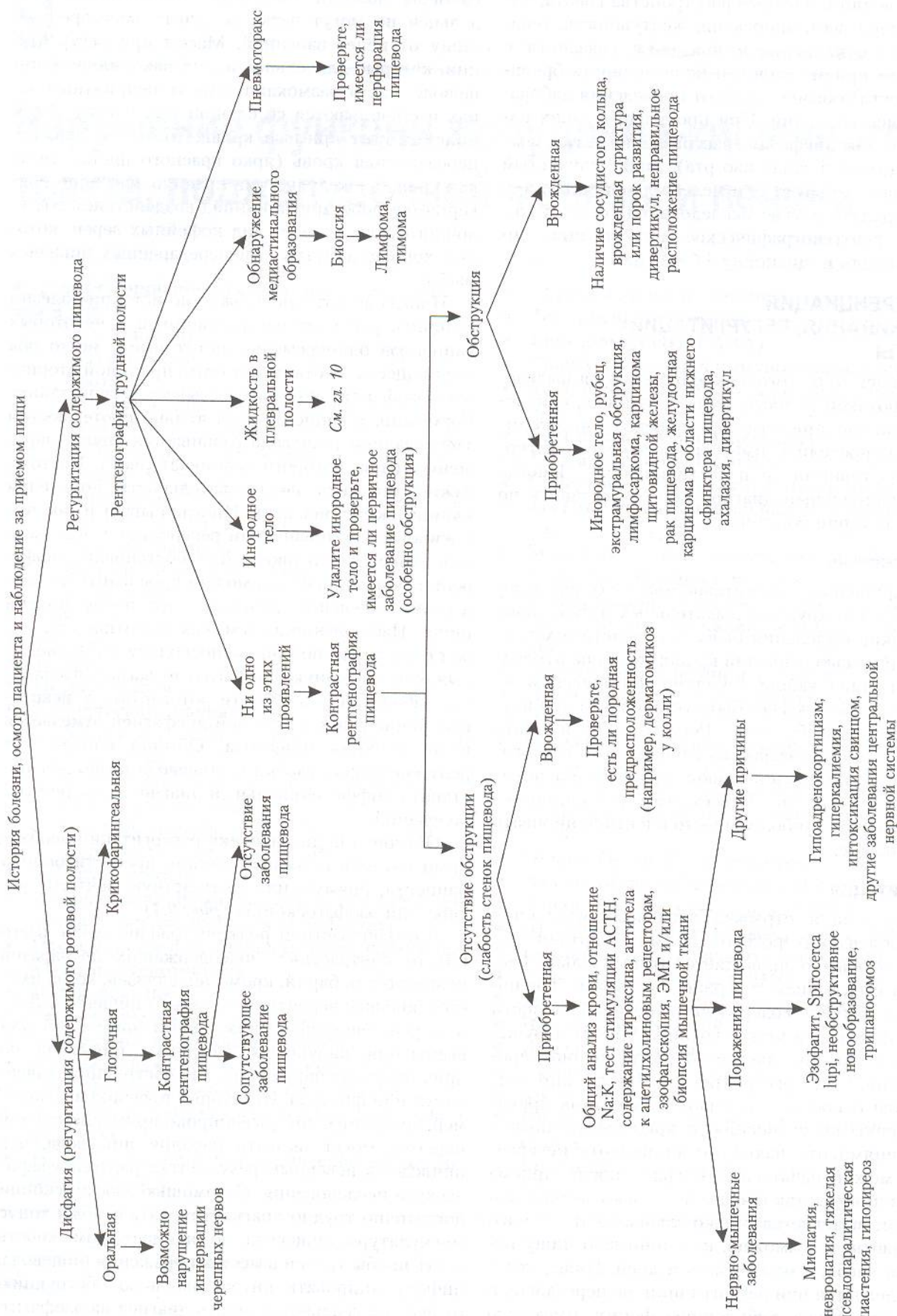


Рис. 9.1. Методы диагностики при хронической регургитации у собак и кошек. АСТН — адренкортикотропный гормон, ЭМГ — электромиограмма.

выявлять дивертикулы и удалять инородные тела. Пациентам с приобретенной слабостью мышечной стенки пищевода (мегаэзофагус) необходимо пройти обследование на миопатии, невропатии и тяжелую псевдопаралитическую миастению (генерализованную или локализованную в области пищевода). Иногда причинами мегаэзофагуса могут быть гипoadренкортицизм, гиперкалиемия, отравление свинцом, *Spirocerca lupi* и избирательные нарушения функции центральной нервной системы (например, при чуме собак или водянке головного мозга). Также существует ряд причин, вызывающих генерализованные или локализованные миопатии и невропатии, например, травма, дерматомиозит, тимомы, ботулизм, клещевой паралич, гипотиреоз, гиперadренкортицизм, системная красная волчанка, питание, токсоплазмоз и трипаносомоз. У собак и кошек может возникнуть вегетативная дистония, которая обуславливает дисфункцию автономной нервной системы, включая нарушение регуляции моторики пищевода. Гипотиреоз и системная красная волчанка могут протекать без проявления выраженных клинических признаков. Необходимо диагности-

ровать эти нарушения, чтобы направить лечение на заболевание, а не на симптомы. Также разумно будет провести обследование на наличие инородных тел (например, комков пищи) из-за частичной обструкции (например, протекающей субклинически аномалии сосудистого кольца, стриктуры).

Рвота

Рвота — это рефлекторный акт, который регулируется центральной нервной системой и может быть вызван разными причинами. Она может быть обусловлена как первичными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, так и нарушениями, не связанными с функцией желудочно-кишечного тракта. К последним относятся метаболические нарушения, воспалительные процессы и токсическое действие.

Рвота начинается с ощущения подташнивания (гиперсаливация, облизывание губ) и далее происходят рвотные позывы или энергичные сокращения брюшной стенки. Она может случиться через любой промежуток времени после приема пищи или воды (от нескольких секунд до нескольких часов). Рвотные массы могут содержать пищу, воду, свежую кровь или слизь, которые невозможно отличить от масс, выделяемых при регургитации. Если в рвотных массах содержится желчь, частично переваренная кровь («кофейные зерна») или pH рвотных масс около 5 или меньше, то это свидетельствует о рвоте. Однако если рвотные массы имеют цвет желчи и в них обнаруживается содержимое двенадцатиперстной кишки, то значение pH может быть равно 6 и больше. Для определения pH удобно воспользоваться специальными индикаторными полосками.

Пациенты по клиническим проявлениям делятся на тех, у которых острая рвота (< двух недель) и хроническая (> двух недель). Наиболее их частые причины перечислены в табл. 9.1 и 9.2.

Острая рвота часто может спонтанно прекратиться, если пациенту назначить инфузионную терапию, введение растворов, содержащих электролиты и нормализующих кислотно-щелочной баланс. Но сначала необходимо ознакомиться с историей болезни и провести осмотр животного. При условии, что заболевание протекает в острой форме, необходимо провести лабораторные исследования (включая определение содержания электролитов и кислотно-щелочного состояния) или рентгенографию. Если рвота не проходит, усиливается или сопровождается другими клиническими признаками (например, полиурия-полидипсия, потеря веса, желтушность, болезненность брюшной стенки, асцит, слабость, кровавая рвота), тогда нужно провести дополнительные тесты (рис. 9.2)

Таблица 9.1

Основные причины острой рвоты у собак и у кошек

Употребление не подходящей или испорченной пищи	
Рвота при перевозке	
Послеоперационная тошнота	
Острый гастроэнтерит (различные вирусы, бактерии или токсины)	
	Парвовирусный энтерит (собаки и кошки)
	Геморрагический гастроэнтерит
	Паразитарные заболевания
Обструкция желудочно-кишечного тракта	
	Обструкция инородным телом
	Плоское инородное тело
	Инвагинат
Неправильное питание	
	Переедание
	Употребление в пищу неподходящих или испорченных продуктов
Острый панкреатит	
Назначение лекарственных препаратов	
	Адриамицин
	Хлорамфеникол
	Цисплатин
	Циклофосфамид
	Наперстянка
	Эритромицин
	Наркотические препараты
	Нитрофурантоин
	Тетрациклин
	Теofilлин
	Ксилазин
Токсическое действие	
	Этиленгликоль
	Гербициды
	Органические фосфаты
	Стрихнин

Обструктивные нарушения

Инородные тела (*широко распространено*)
 Инвагинация
 Новообразование (в желудке или в кишечнике)
 Стеноз привратника желудка
 Антральная гиперплазия слизистой желудка
 Воспалительный инфильтрат (желудочный или кишечный)
 Хронический частичный заворот кишок
 Идиопатическая пониженная моторика желудка и/или кишечника; физиологическая обструкция (*редко*)
 Врожденные нарушения строения (*редко*)

Воспалительные процессы

Воспаление кишечника тонкого и толстого отделов (*часто*)
 Панкреатит (*часто*)
 Хронический гастрит
 Желудочно-кишечные изъязвления/эрозии
 Перитонит (стерильный или септический)
 Фарингит (из-за вирусной инфекции верхних воздухоносных путей у кошек)
 Паразитарные заболевания (например, *Physaloptera*)

Системные нарушения заболевания верхнего отдела пищеварительного тракта, воздействующие на хеморецепторы триггерной зоны и/или на афферентные волокна блуждающего нерва (*часто*)

Заболевание печени (недостаточность)
 Гипоадренкортицизм
 Диабетический кетоацидоз
 Уремия
 Гиперкальциемия
 Холестит

Другие причины

Гипертиреоз у кошек (*часто*)
 Дирофиляриоз кошек (*редко*)
 Заболевания центральной нервной системы лимбическая эпилепсия, опухоль, энцефалит или повышенное внутричерепное давление (*редко*)
 Психические или поведенческие нарушения (*редко*)
 Ранние стадии застойной сердечной недостаточности (*редко*)

Питание и паразитарные заболевания

Как питание, так и паразитарные заболевания могут стать причиной хронической рвоты, следовательно, если у животных рвота происходит не по причине обструкции, то прежде всего необходимо изменить рацион питания (легкая или гипоаллергенная диета), провести исследование фекалий и назначить антигельминтики широкого спектра действия (такие как фенбендазол и пирантел). Если после этого рвота все равно возникает, тогда нужно провести дополнительные лабораторные или рентгенологические исследования.

Обструкция

При желудочной или кишечной обструкции нет необходимости в проведении клинических исследований для постановки диагноза. Результаты общего анализа крови могут указывать на сепсис, диссеминированную интраваскулярную коагуляцию или на значительную кровопотерю; перед дачей наркотика рекомендуется проверить функцию почек, содержание электролитов и кислотно-ще-

лочения этих показателей, даже если известна локализация обструкции. Рвота редко вызывает гипокалиемический гипохлоремический метаболический алкалоз с ацидурией. Такие изменения обычно развиваются вторично при персистирующей и обильной рвоте, обструкциях выходного отверстия желудка или верхнего отдела двенадцатиперстной кишки. У большинства пациентов с рвотой не возникает алкалоз. Чаще отмечаются незначительные изменения кислотно-щелочного равновесия или метаболический ацидоз из-за дегидратации, что приводит к молочнокислотному ацидозу. Обструкция кишечника может вызвать ацидоз по причине потерь панкреатических бикарбонатов, хотя у некоторых пациентов при значительной обструкции отмечается нормальное значение pH крови или метаболический алкалоз.

Лучше всего начать диагностику с пальпации брюшной полости и рентгенографического исследования. Для контрастной рентгенографии вместо йодсодержащих контрастных веществ лучше использовать барий, за исключением тех случаев, когда есть оправданное подозрение на повреждение стенки кишечника. Попадание бария в брюшную полость вызывает перитонит и требует обширного лаважа брюшной полости во время операции (гл. 10).

Заболевания, не относящиеся к желудочно-кишечному тракту

Необходимо провести биохимический анализ сыворотки крови, чтобы исключить острый панкреатит (можно оценить содержание амилазы и липазы, но имеются определенные ограничения), заболевания печени (содержание аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, азота мочевины крови и альбумина), гипоадренкортицизм (натрий и калий), гиперкальциемию (кальций и альбумин), уремию (креатинин, азот мочевины крови и анализ мочи) и диабетический кетоацидоз (глюкоза и анализ мочи). У животных в возрасте до 12–14 недель во избежание вторичной гипогликемии нужно осуществлять мониторинг содержания глюкозы. Часто для диагностики этих заболеваний требуется проведение более точных тестов (например, тест на желчные кислоты при печеночной недостаточности и тест стимуляции адренкортикотропного гормона при гипокортизолемии). Также можно проверить содержание гастрина в сыворотке на наличие гастриномы, антигенов или антител на дирофиляриоз и содержание тироксина в сыворотке на гипертиреоз у кошек.

Панкреатит

Острый панкреатит встречается, в основном, у собак и редко у кошек. К предрасполагающим факторам у собак относятся гиперлипидемия, ра-

цион с повышенным содержанием жиров или ожирение. Панкреатит может возникнуть у любой собаки, но наиболее предрасположены к заболеванию самки среднего возраста с повышенной массой тела, шнауцеры и йоркширские терьеры. Рвота может быть связана с приемом пищи, сопровождаться болезненностью брюшной стенки, гиперлипидемией на голодный желудок, кровавой диареей и редко диффузным некрозом подкожной жировой клетчатки, но также возникать при отсутствии этих признаков. Рентгенографическое исследование в краниальном правом квадрате брюшной полости может обнаружить новообразование или размытость (из-за локализованного перитонита). Практикуется проведение теста на активность амилазы и липазы сыворотки, но часто при этом отмечаются ложные негативные позитивные результаты, поэтому для подтверждения данных нужны дополнительные тесты. Часто отмечается лейкоцитоз со сдвигом ядра влево или без этого (из-за стерильного воспалительного процесса) и повышение концентрации аланинаминотрансферазы (ALT) и щелочной фосфатазы сыворотки (CAP) — из-за близкого расположения поджелудочной железы и печени и обструкции желчевыводящих протоков. Последнее обычно вызывает желтушность. Возможна незначительная или умеренная гипокальциемия. При абдоминальной ультрасонографии обычно отмечаются отклонения в области поджелудочной железы. Если при хирургическом вмешательстве обнаруживается новообразование в области поджелудочной железы, необходимо провести биопсию, так как хронический панкреатит крайне трудно дифференцировать от опухоли поджелудочной железы, а содержание амилазы и липазы сыворотки может быть в норме или повышено в обоих случаях.

У кошек сложнее диагностировать панкреатит, который может протекать с признаками заболевания печени. Рвота у них не так выражена, как у собак. Содержание амилазы и липазы находится обычно в нормальных пределах, однако концентрация трипсиноподобной иммунореактивности может быть повышена. Для диагностики эффективна абдоминальная ультрасонография. Чтобы поставить точный диагноз, может потребоваться биопсия поджелудочной железы. У кошек причинами панкреатита бывают токсоплазмоз или инфекционный перитонит кошек (гл. 15).

Гастрит, энтерит и колит

При хроническом энтерите, колите или гастрите отмечается рвота разной степени, и для постановки диагноза может потребоваться биопсия слизистых. При визуализации брюшной полости можно определить те отделы кишечника, в которых имеется инфильтрация или воспалительный про-

цесс. Если есть подозрение на гастрит или энтерит, а другие основные причины хронической рвоты исключены, необходимо провести биопсию слизистых желудка и кишечника с помощью эндоскопа или лапаротомией. У кошек воспалительные процессы в кишечнике — одни из основных причин хронической рвоты, а у собак это — дуоденит (при отсутствии диареи); следовательно, необходима биопсия как слизистой желудка, так и кишечника. Также, по причине того, что у 10–20% больных колитом отмечается рвота, диагностическое значение могут иметь эндоскопические исследования как верхнего, так и нижнего отделов кишечника у пациентов (особенно у кошек) с хронической рвотой.

Кровавая рвота

При кровавой рвоте в рвотных массах содержится кровь. Это — признак язвенной болезни желудка. Рвотные массы могут содержать либо яркую кровь, либо переваренную, которая имеет вид кофейных зерен. При язвенной болезни у собак необходимо назначить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (желательно одновременно с кортикостероидами). Также возможны почечная или печеночная недостаточность, опухоль тучных клеток, шок с недостаточной перфузией слизистых или коагулопатия. После исключения этих заболеваний необходимо провести эндоскопию, которая позволяет поставить диагноз на язвенную болезнь (особенно если есть инородное тело, воспалительный процесс или опухоли). Можно назначить симптоматическое лечение язвы, однако при этом возможно прогрессирование основного заболевания.

Воспаление брюшной полости

При септическом или асептическом перитоните (или воспалении какого-либо органа в брюшной полости) возможна рвота. В таких случаях может возникнуть необходимость в перитонеоцентезе или лаваже брюшной полости (гл. 10), особенно если при осмотре или визуализации брюшной полости обнаруживается скопление жидкости в ней. В неясных случаях для постановки диагноза может понадобиться проведение диагностической лапаротомии.

Гастронома

Гастронома (синдром Золлингера—Эллисона) — это опухоль островковых клеток поджелудочной железы, секретирующей гастрин. Она вызывает увеличение секреции желудочного сока и образование язвы двенадцатиперстной кишки. Встречается редко, но после появления надежного метода определения содержания гастрина в сыворотке ее диагностируют чаще. Не существует дру-

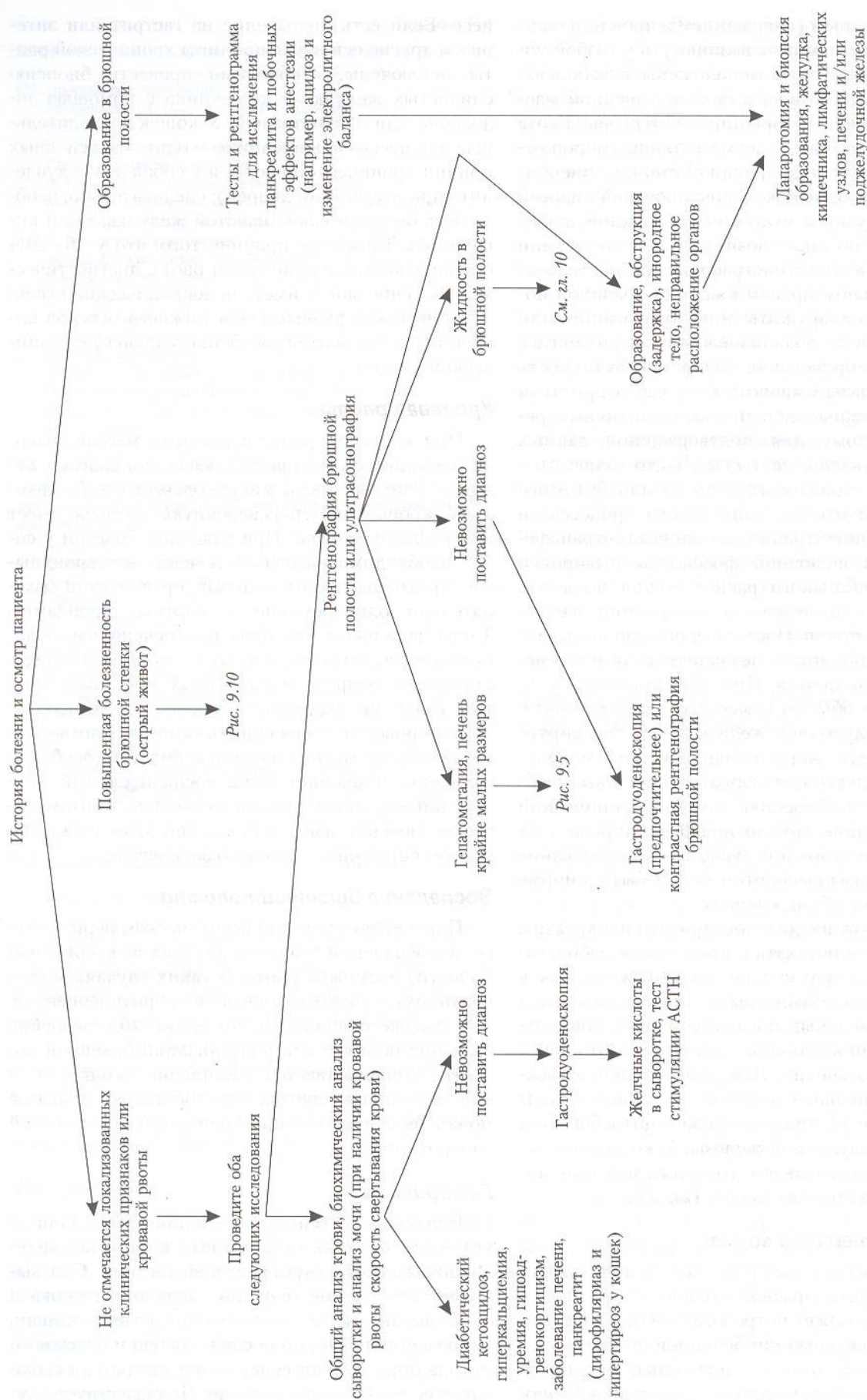


Рис. 9.2. Методы диагностики хронической рвоты у собак или кошек. Рвота не прекращается после изменения рациона и проведения антигеминтной терапии. АСТН — адренокортикотропный гормон.

Препараты, которые могут вызвать
острый панкреатит

Аспарагиназа
Азатиоприн
Кальций
Эстрогены
Фуросемид
Глюкокортикоиды (особенно дексаметазон)
Метронидазол
Салицилазосульфопиридин (азульфидин)
Сульфонамиды
Тетрациклин
Тиазидные диуретики

гих клиникопатологических тестов, с помощью которых можно выявить это заболевание. Если у животного среднего возраста отмечается хроническая рвота, потеря веса или диарея, то необходимо проверить, есть ли гастриннома. При ней обычно отмечается повышение остаточной концентрации гастрина. Заболевание часто сопровождается язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и рефлюкс-эзофагитом.

АМИЛАЗА

Спорные показания. Ее концентрацию проверяют у пациентов (особенно страдающих ожирением) с рвотой, болезненностью в брюшной полости, асептическим воспалительным абдоминальным экссудатом, желтушностью или переболевших панкреатитом.

Недостатки: пониженная чувствительность и пониженная специфичность. Активность сывороточной амилазы не коррелирует с остротой панкреатита.

Лабораторные исследования. Оценка содержания в сыворотке, гепаринизированной плазме или в выделяемой жидкости спектрофотометрическими методами с использованием амилокластического, сахарогенного и хромогенного методов. Также можно использовать нефелометрический метод и метод «сухого реагента».

Примеч.: Применение разных методов может дать значительно отличающиеся результаты. У собак при использовании некоторых сахарогенных методов на результаты могут повлиять нормальные концентрации сывороточной мальтазы, и такие методы не рекомендуется использовать для собак. Активность сывороточной амилазы, когда пробу хранят при комнатной температуре, не изменяется в течение семи дней, а при 4 °C — в течение месяца.

Нормальный уровень содержания. Как и в отношении всех ферментов, нормальный уровень содержания варьирует в разных лабораториях в зависимости от используемого метода исследования и единиц измерения.

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Артефакты («Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Препараты, которые могут вызвать гиперاميлаземию. Некоторые препараты могут стать причиной развития панкреатита (табл. 9.3).

Кортикостероиды не всегда вызывают увеличение концентрации амилазы в сыворотке.

Примеч.: Эти препараты не всегда вызывают панкреатит. Даже проявление признаков панкреатита на фоне их применения не свидетельствует о том, что они явились причиной заболевания. Однако пациенту с острым панкреатитом, который получает один из этих препаратов, следует, по возможности, его замечать.

Причины, вызывающие гипоамилаземию. Они не имеют большого значения. Гипоамилаземия не является диагностическим признаком недостаточности поджелудочной железы.

Причины, вызывающие гиперاميлаземию. Существуют две основные причины — пониженная клубочковая фильтрация (азотемия) и панкреатит. При гиперاميлаземии из-за нарушения почечной функции содержание амилазы возрастает менее чем в два-три раза по сравнению с верхним пределом нормы. У пациентов с панкреатитом ее концентрация может быть в пределах нормы или значительно повышена. При кишечных заболеваниях, разрыве кишечника и заболеваниях печени возможно повышение содержания амилазы в сыворотке из-за амилазы, присутствующей в этих тканях. Считается, что у кошек уровень содержания амилазы в сыворотке не является надежным диагностическим признаком панкреатита. Если у животных, у которых отмечается рвота или анорексия, присутствует гиперاميлаземия, то для постановки диагноза на панкреатит необходим общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки (включая определение содержания ALT и SAP), визуализация брюшной полости, определение трипсиноподобного иммунореактивного вещества или комбинация этих исследований.

Причины, вызывающие повышение содержания амилазы в абдоминальной жидкости. Если концентрация амилазы в абдоминальной жидкости выше, чем в сыворотке, то возможно наличие асептического экссудата, возникающего при заболевании поджелудочной железы. Это указывает на возможную перфорацию кишечника.

Спорные показания. Такие же, как и для амилазы.

Недостатки: спорная чувствительность и специфичность. У некоторых собак с инородным телом в двенадцатиперстной кишке, хроническим гастритом и абдоминальными карциномами активность липазы очень высокая, но панкреатит отсутствует. Активность сывороточной липазы не коррелирует с тяжестью панкреатита.

Лабораторные исследования. Содержание в сыворотке и жидкостях тела определяется методом сухого реагента. Нефелометрические и титриметрические методы используются редко.

Нормальный уровень содержания. Как и в отношении всех ферментов, нормальный уровень содержания варьирует в разных лабораториях в зависимости от используемого метода исследования и единиц измерения.

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Артефакты («Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Препараты, которые могут вызвать гиперлипаземию. Те же, что и для амилазы (табл. 9.3), а также гепарин. Кортикостероиды (дексаметазон) могут вызвать повышение активности липазы сыворотки до значений, в пять раз превышающих нормальное ее содержание, без гистологического подтверждения панкреатита; однако обычно активность липазы возрастает лишь незначительно.

Причины, вызывающие гиполипаземию. Не имеют значения. Гиполипаземия не является диагностическим признаком недостаточности поджелудочной железы.

Причины, вызывающие гиперлипаземию. Причины те же, что и при гиперамилаземии. Нарушение почечной функции вызывает повышение содержания липазы в сыворотке, однако обычно менее чем в два-три раза, хотя в редких случаях — более чем в четыре раза по сравнению с нормальными значениями. Не у всех пациентов с острым панкреатитом концентрация липазы в сыворотке повышена, а ее повышение активности не пропорционально тяжести течения панкреатита. Крайне высокое содержание липазы обычно отмечается при карциномах поджелудочной железы. У кошек для диагностики панкреатита более эффективны абдоминальная ультрасонография и выявление по-

вышенного содержания трипсиноподобного иммунореактивного вещества, чем определение содержания амилазы и липазы в сыворотке. В добавление к определению трипсиноподобного иммунореактивного вещества в сыворотке было установлено, что определение содержания пептида активирующего трипсин, и фосфолипазы A_2 позволяет поставить диагноз о панкреатите у собак.

ГАСТРИН

Общие показания. Хроническая рвота, диарея, потеря веса, подозрения на гастриному или язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки неясного генеза. Тест на гастрин обычно не проводится, пока не будут исключены все наиболее распространенные заболевания.

Достоинства: можно определить скрыто протекающие гастриномы.

Недостатки: требует применения радиоиммунного анализа (длительное проведение теста).

Лабораторные исследования. Определение содержания в сыворотке радиоиммунным анализом. Сыворотка должна быть заморожена до проведения анализа.

Нормальный уровень содержания. Собаки: в зависимости от лаборатории (анализ должен быть адаптирован для собак); у кошек не установлен.

Для перевода пг/мл в нг/л умножьте пг/мл на 1,0.

Артефакты. Ложно заниженные результаты разрушение гормона из-за хранения пробы в течение нескольких дней в незамороженном состоянии.

Препараты, которые могут вызвать увеличение содержания гастрина. Антацидные препараты, включая H_2 -антагонисты, омепразол и др.

Причины, вызывающие гипогастринемию. Не имеют значения.

Причины, вызывающие гипергастринемию. К основным причинам относятся атрофический гастрит (не во всех случаях), антральная гиперплазия G-клеток (редко), синдром короткого кишечника, гиперпаратиреоз, язвы, обструкция выходного отдела желудка, почечная недостаточность и гастринома. Наиболее часто отмечаются последние четыре заболевания. При печеночной недостаточности не наблюдается прямого увеличения концентрации гастрина в сыворотке. Если у пациента с нормальной или трудноинтерпретируемой концентрацией гастрина в сыворотке есть подозрение на гастриному, то можно провести тесты стимуляции секретин-кальцием. Увеличение концентрации гас-

рина в сыворотке после назначения одного из этих препаратов свидетельствует о гастриноме.

ОСТРАЯ ДИАРЕЯ

Пациентов с этим заболеванием лучше всего классифицировать на больных с острой диареей (< двух недель) и с хронической (> двух недель). Острая диарея (табл. 9.4) обычно протекает в определенный срок без лечения. Однако в некоторых случаях она может проходить в очень тяжелой форме со смертельным исходом, как, например, при остром геморрагическом гастроэнтерите, парвовирусной инфекции, паразитарных заболеваниях (например, нематоды) или при интоксикации.

Изучая анамнез, необходимо обратить внимание на то, был ли изменен рацион за последнее время или имели ли место какие-либо инфекции. У собак и кошек основными причинами острой диареи являются изменение рациона, бактериальные инфекции, вирусные инфекции и паразитарные заболевания. Так как паразитарные инвазии могут послужить причиной диареи, то всех пациентов необходимо подвергнуть множественным копрологическим исследованиям (прямым и методом флотации). Этими методами не всегда удается выявить гиардиоз, поэтому необходимо использовать специальные методы диагностики («Определение *Giardia* в фекалиях»).

В случае диареи необходимо перевести животное на легкий или гипоаллергенный рацион, что не менее важно, чем терапевтические меры. Если животное ослаблено, находится в угнетенном со-

стоянии и присутствуют признаки дегидратации, то следует определить содержание электролитов и кислотно-щелочное состояние крови и назначить соответствующую инфузионную терапию. Все пациенты в возрасте до 12–14 недель, истощенные животные и весом менее 2,5 кг должны пройти мониторинг содержания глюкозы в крови для выявления вторичной гипогликемии. При угнетенном состоянии или повышенной температуре тела необходимо сделать общий анализ крови для определения возможного сепсиса или трансмурального воспалительного процесса. Для определения причин острой диареи, не вызванной рационом или паразитарными заболеваниями (например, если диарея отмечается у нескольких животных, содержащихся в конуре, вольерах, приютах для животных или в домашних условиях), осуществляют посев фекалий на наличие *Clostridium perfringens*, видов *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, веротоксинпродуцирующих штаммов *Escherichia coli* и других патогенов, а также применяют методы идентификации вирусов (например, твердофазный иммуноферментный анализ — ELISA или электронную микроскопию).

Не у всех собак с парвовирусной инфекцией заболевание протекает в тяжелой форме, не всегда отмечается четко выраженная лейкопения, диарея или повышение температуры. Лейкопения может персистировать только в течение 24–36 часов, и если за это время не сделать общий анализ крови, то она не будет определена. При других заболеваниях, сопровождающихся тяжелым сепсисом (например, при перфорировании стенки кишечника плоским инородным телом и развитии перитонита или при генерализованной форме сальмонеллеза) может развиться лейкопения, аналогичная лейкопении при парвовирусной инфекции. Стандартная вакцинация не обеспечивает защиту от парвовирусной инфекции. Надо заметить, что содержание вирусных элементов в фекалиях быстро снижается, а это приводит к тому, что не всегда удается определить вирус в фекалиях с помощью электронной микроскопии. Точно определить парвовирусный антиген в фекалиях возможно с помощью метода ELISA. При этом результаты анализа должны быть положительными в течение трех дней после появления клинических признаков и оставаться такими еще в течение нескольких дней. Необходимо учитывать, что недавняя вакцинация может дать слабо положительные результаты анализа ELISA.

ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ

При хронической диарее сначала необходимо определить, локализуется ли процесс в толстом или в тонком отделе кишечника, используя сведения истории болезни и результаты осмотра животного (табл. 9.5).

Таблица 9.4

Основные причины, вызывающие острую диарею у собак и кошек

Кишечные паразиты	
	Кривоголовки
	Аскариды
	Хлыстовики
	Кокцидии
	<i>Giardia</i> (иногда диагностика затруднительна)
	<i>Strongyloides</i>
Неправильное питание	
	Низкокачественная пища/отравление пищей
	Резкое изменение рациона (особенно у молодых животных)
	Невосприимчивость к еде/аллергия
Острый вирусный или бактериальный энтерит	
	Парвовирусная инфекция (собак и кошек)
	Коронавирусная инфекция (собак и кошек)
	<i>Clostridium perfringens</i>
	Кампилобактериоз
	Сальмонеллез
	<i>Escherichia coli</i> (веротоксинпродуцирующие штаммы)
Инвагинация кишечника	
Интоксикация	
	Мусор
	Пищевое отравление
	Тяжелые металлы
	Органические фосфаты
Геморрагический гастроэнтерит	

Таблица 9.5

Дифференциальная диагностика хронической диареи, локализованной в тонком и толстом отделах кишечника

Признаки	Диарея в тонком отделе кишечника	Диарея в толстом отделе кишечника
Потеря веса (наиболее важный критерий)	Отмечается	Нехарактерный признак, за исключением гистоплазмоза, питиоза или рака
Полифагия	Часто отмечается	Нехарактерный признак
Рвота	Может отмечаться	Отмечается в 10–20 % случаев
Объем фекалий	В норме или увеличен	В норме или понижен
Частота дефекации	В пределах нормы или немного увеличена	В пределах нормы или значительно увеличена, может отмечаться частая дефекация маленькими порциями за один раз
Фекалии с серыми прожилками (стеаторея)	Часто отмечается	Не отмечается
Кровянистый стул	Не отмечается	Иногда присутствует
Мелена	Иногда присутствует	Не отмечается
Слизистый стул	Редко (только при заболеваниях подвздошной кишки)	Часто отмечается
Тенезм/дисхезия	Редко присутствует	Иногда присутствует

Иногда диарея вызывается процессами, происходящими одновременно в тонком и в толстом отделах кишечника. Если у пациентов хроническая диарея протекает не в тяжелой форме, то, пока не будет проведена подробная диагностика, лечение осуществляют стандартными методами. Перед тем как начать серьезные диагностические мероприятия, всем пациентам необходимо провести как минимум три копрологические исследования с интервалом в 48 часов и даже эмпирическое лечение инфекции, вызываемой *Giardia* и хлыстовиком. Особенно затруднительна постановка диагноза на гиардиоз и его лечение. Хроническая диарея может отмечаться как реакция на некоторые виды корма, то есть на определенный компонент рациона, тогда как пищевая аллергия — это иммунологическая реакция на определенный антиген. Подобная реакция на пищу широко распространена, особенно у кошек. При подозрении на невосприимчивость корма необходимо перевести животное на диетическое питание. В случае, когда эмпирическое лечение не приносит положительных результатов, следует применить дополнительные методы диагностики.

Диарея при заболеваниях толстого отдела кишечника

Если исключаются паразитарные заболевания, реакция на пищу и клостридиальный колит, то,

возможно, понадобятся дополнительные диагностические исследования, такие как цитология фекалий («Цветной препарат 4F»), соскоб слизистой прямой кишки (не с помощью тампона) и цитологическое исследование («Цветной препарат 3B»), а также посев фекалий на наличие *C. jejuni*, разных видов *Salmonella*, *Y. Enterocolitica*, веротоксинпродуцирующих штаммов *E. coli* или сочетание их. Однако при персистирующем заболевании толстого отдела кишечника желательнее провести колоноскопию, а также взять биопсию, особенно при наличии гипоальбуминемии. В большинстве случаев для постановки диагноза достаточно жесткой колоноскопии нисходящей ободочной кишки. Гибкая эндоскопия позволяет исследовать нисходящую, поперечную и восходящую ободочные кишки, а также илеоцекальный клапан, слепую и подвздошную кишки. Если нет возможности сделать гибкую эндоскопию, то для выявления нарушений в областях, которые невозможно исследовать с помощью жесткого эндоскопа, можно использовать абдоминальную ультрасонографию или ввести барий через клизму.

Заболевания тонкого отдела кишечника

При заболеваниях тонкого отдела кишечника с симптомами хронической диареи, протекающей в тяжелой форме, необходимо поставить дифференциальный диагноз на нарушение пищеварения, энтеропатию с потерей белка и мальабсорбцию без потери белка (рис. 9.3). Обычно отмечаются диарея и потеря веса, но у некоторых пациентов наблюдается только последнее.

Нарушение пищеварения

Нарушение пищеварения в результате недостаточного поступления желчных кислот при обструкции желчных протоков происходит достаточно редко. Не всегда отмечается недостаточность лактозы, но некоторым пациентам можно попробовать назначить диету, не содержащую лактозу (особенно кошкам). Нарушение внешней секреции поджелудочной железы — одна из основных причин нарушения пищеварения у собак, но редко отмечается у кошек. Важно дифференцировать нарушение внешней секреции поджелудочной железы от нарушения пищеварения, так как последнее очень хорошо поддается лечению. У больных животных зачастую диагноз не ставится или может быть ошибочно поставлен у тех, которые не страдают этим заболеванием. Для диагностики нарушения внешней секреции поджелудочной железы обычно используются ферментные препараты поджелудочной железы. К сожалению, этот метод не надежен. Эффективнее применять ферментные препараты в порошкообразной форме, чем в таблетках, и некоторые ферменты оказываются пред-

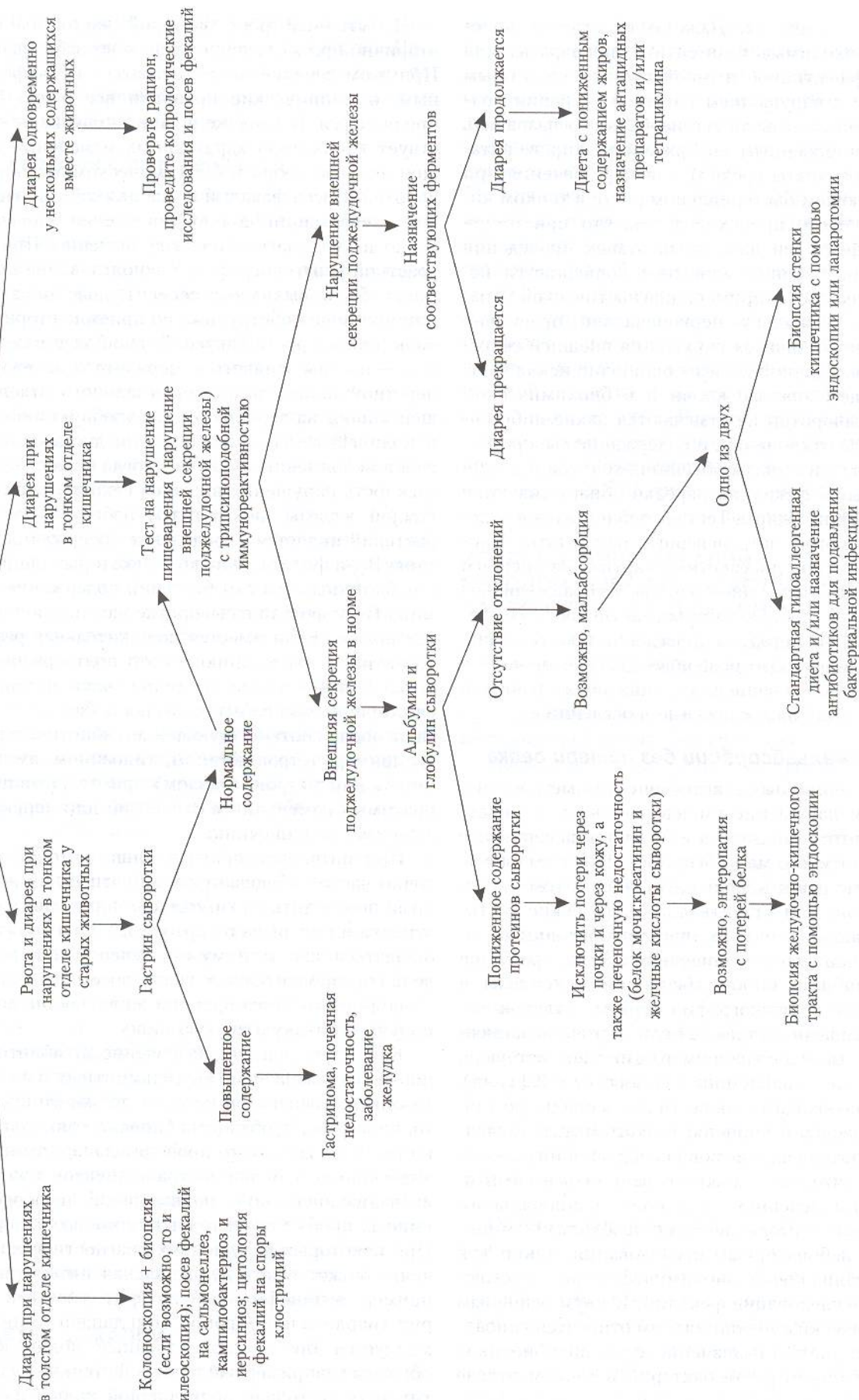


Рис. 9.3. Методы диагностики хронической диареи у собак и кошек.

Диагностика в случаях, когда многочисленные исследования фекалий не дают положительных результатов, а применение антгельминтных и антипротозойных препаратов и назначенные диеты не останавливают диарею.

почтительнее других. Даже если удастся подобрать необходимые ферментные препараты, для полной эффективности такой терапии некоторым животным с нарушением внешней секреции поджелудочной железы также необходимо назначить диету с пониженным содержанием жиров, антацидные препараты (редко) или курс лечения при сопутствующем бактериальном росте в тонком кишечнике. Часто происходит так, что при отсутствии эффекта на начальных этапах проведения ферментной терапии животное подвергается ненужным тестам (например, диагностической лапаротомии), поскольку первоначально правильно поставленный диагноз нарушения внешней секреции поджелудочной железы ошибочно исключается. В общем анализе крови и в биохимическом анализе сыворотки не отмечаются какие-либо определенные отклонения, и содержание сывороточной амилазы и липазы обычно находится в пределах нормы. В фекалиях нередко обнаруживаются непереваренные жиры. Тест абсорбции жиров недорогой, но может дать неверные результаты. Наилучший тест для диагностики нарушения внешней секреции поджелудочной железы у собак — анализ на трипсиноподобную иммунореактивность. Недавно разработана методика проведения такого же анализа для кошек. Это позволяет диагностировать у них нарушение внешней секреции поджелудочной железы, но он более сложен в проведении.

Синдром мальабсорбции без потери белка

Если с помощью диагностических методов исключается нарушение пищеварения, то у животных с симптомами диареи и потери веса вероятнее всего имеет место мальабсорбция. И в этом случае необходимо решить, проводить ли симптоматическое лечение или ставить диагностические тесты. Для постановки точного диагноза обычно необходима биопсия стенки кишечника. Реже требуется тест абсорбции жиров, абсорбции D-ксилозы и контрастная рентгенография верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Если состояние пациента крайне тяжелое (например, животное истощено или содержание альбумина в сыворотке $< 2,2$ г/мл), то также необходимо провести абдоминальную ультрасонографию и биопсию тонкого отдела кишечника (желательно, с помощью эндоскопии), а если не очень тяжелое — можно ограничиться симптоматическим лечением. Для более рационального определения метода лечения необходимы минимальные лабораторные исследования, такие как общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки и исследование фекалий. К двум основным терапевтическим мероприятиям относятся гипоаллергенная диета и назначение курса антибиотиков при избыточном росте бактерий в тонком отделе кишечника.

Избыточный рост бактерий часто возникает вторично при желудочно-кишечных заболеваниях. При этом лечение может оказаться не эффективным, и клинические признаки все равно будут проявляться. К тому же в данном случае не существует каких-либо характерных изменений в общем анализе крови и биохимическом анализе сыворотки. Посев фекалий не дает какой-либо полезной информации, а биопсия стенки кишечника редко имеет диагностическое значение. При контрастной рентгенографии с использованием бария могут быть выявлены сегментарные поражения или частичная обструкция по причине вторичного избыточного роста бактерий. Наиболее надежный тест — посевы жидкого содержимого двенадцатиперстной кишки или проксимального отдела тощей кишки на аэробную и анаэробную инфекции и количественная оценка, но он достаточно сложен в исполнении. В случае, когда исключена возможность нарушения внешней секреции поджелудочной железы, показателем избыточного роста бактерий является определение содержания витамина B_{12} и фолата. Однако у некоторых пациентов с избыточным ростом бактерий содержание витамина B_{12} и фолата в сыворотке находится в пределах нормы. Если имеется положительная реакция на антибиотикотерапию, то это подтверждает диагноз. Обычно клинические признаки, развившиеся вторично при избыточном росте бактерий, исчезают после соответствующей антибиотикотерапии (например, тетрациклином, тилозином, ампициллином или метронидазолом) при отсутствии необратимых изменений в слизистой или первичного заболевания кишечника.

При интолерантности к пище, которая достаточно часто наблюдается у животных, их необходимо переводить на гипоаллергенную диету (мясо ягненка и рис, рыба и картофель). Она должна соблюдаться как минимум в течение четырех недель (предпочтительнее шесть-восемь недель), и в течение всего этого времени животное не должно получать никакую другую пищу.

Если строгая диета, назначение антибиотиков и повторное назначение антгельминтных и антипротозойных препаратов не дают должного эффекта, то, возможно, необходима биопсия тонкого отдела кишечника. Для этого проводят лапаротомию или эндоскопию. У большинства пациентов в желудке, двенадцатиперстной, подвздошной и ободочной кишках пробу можно взять с помощью эндоскопа. При некоторых нарушениях диагностическое значение может иметь дуоденальная цитология (например, эозинофильный энтерит, гнойный энтерит, гиардиоз и лимфома). При лапаротомии рекомендуется брать множественные полнослойные образцы (например, желудочной стенки, двенадцатиперстной, тощей, подвздошной кишок и мезен-

териальных лимфатических узлов), так как поражения могут иметь спорадический характер. Проводя эндоскопическую биопсию, необходимо получить множественные образцы с разных мест по причине малых размеров проб.

Энтеропатия с потерей белка

При энтеропатиях с потерей белка часто отмечают снижения концентраций как альбуминов, так и глобулинов, потеря которых происходит через кишечную стенку. У собак с воспалительными заболеваниями, вызывающими гиперглобулинемию, может отмечаться только гипоальбуминемия. Это происходит из-за того, что концентрация сывороточных глобулинов резко возрастает, и даже при потере глобулинов через кишечную стенку оставшееся их количество находится в пределах нормы. Если таким образом происходит потеря эритроцитов, то может присутствовать железодефицитная анемия (гл. 3).

Энтеропатия с потерей белка выявляется при разных желудочно-кишечных заболеваниях (например, инвазии кривоголовки, хронические инвагинации, гистоплазмоз, изъязвления/эрозии), но наиболее частые причины — воспаление кишечника и алиментарная лимфосаркома. При кишечной лимфангиэктазии отмечается тяжелая энтеропатия с потерей белка и в некоторых случаях наименьшее содержание белка в сыворотке (даже $\leq 1,0$ г/дл), которое возможно при алиментарных заболеваниях. Из-за потери лимфы через кишечную стенку происходит снижение содержания лимфоцитов в периферической крови и часто обнаруживаются гипохолестеринемия и стеаторея. Если у пациента с гипоальбуминемией исключается потеря белка через почки и печеночная недостаточность, то основным диагнозом становится энтеропатия с потерей белка. Для постановки точного диагноза на энтеропатию проводится биопсия стенки кишечника. При концентрации альбумина менее 1,5 г/мл взятие полнослойной биопсии может спровоцировать разрыв стенки, однако метод серозного трансплантата снижает риск разрыва. Зачастую для постановки диагноза достаточно провести гастродуоденоскопию-илеоскопию и биопсию. Обычно с помощью эндоскопии не удается обнаружить повреждения кишечника. Хотя это и не рекомендуется, но животным, у которых отмечается энтеропатия с потерей белка, можно назначить диету. При подозрении на лимфангиэктазию в качестве дополнительного источника калорий рекомендуется диета с минимальным содержанием жира и с добавлением триглицеридов со средней длиной цепи.

ХАРАКТЕР ФЕКАЛИЙ

Если фекалии содержат слизь, то это указывает на заболевание толстого отдела кишечника или

дистальной части тонкого отдела кишечника. После множественных копрологических исследований для постановки диагноза необходимо сделать посев фекалий или провести цитологическое исследование на *C. perfringens*, а также колоноскопию с биопсией. Кровянистый стул также свидетельствует о нарушениях в толстом отделе кишечника. Мелена может быть в случае попадания крови в кишечник из любого источника, коагулопатии или при кровотечении в желудке или в верхних отделах кишечника. Таким образом, перед тем как проводить диагностическую лапаротомию, необходимо исключить все возможные причины кровотечения в ротовой полости (т.е. отхаркивание крови из дыхательных путей, кровотечение в задней части носовой полости). При приеме внутрь основного салицилата висмута (Pepto-Bismol) или болезнях печени также может присутствовать мелена. На цвет фекалий оказывает влияние корм и изменение кишечной бактериальной микрофлоры, но это не говорит определенно о наличии заболевания.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕКАЛИЙ МЕТОДОМ ELISA ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Применение. Такое исследование проводят у собак с подозрением на парвовирусный энтерит (особенно у животных, у которых не проявляются классические клинические признаки), с острой нейтропенией неизвестного генеза.

Достоинства: быстрый и доступный метод, обладает хорошей чувствительностью и специфичностью.

Недостатки: у собак с парвовирусным энтеритом могут быть отрицательные результаты, особенно в ранней стадии заболевания.

Лабораторные исследования. Для этого используются свежие фекалии, предпочтительно взятые через 24–36 часов после того, как начали проявляться клинические признаки. Анализ проводят согласно инструкции (гл. 15), и ей необходимо следовать строго, иначе можно получить неверные результаты.

Нормальный уровень содержания. У собак в фекалиях не должен обнаруживаться парвовирусный антиген.

Интерпретация результатов. При положительном результате теста диагноз на парвовирусный энтерит подтверждается. Не у всех собак с этим заболеванием отмечается диарея и повышение температуры; у некоторых пациентов присутствует только анорексия, рвота или повышение температуры. Теоретически, ложный отрицательный результат анализа может быть получен, если все ан-

титела в фекалиях свяжутся со всеми антигенами. В таком случае тест необходимо повторить через 36–48 часов. К концу первой недели заболевания содержание вируса начинает снижаться, и если тест провести позже, то можно получить ложноотрицательные результаты. При вакцинации модифицированной живой вакциной в фекалиях временно отмечается незначительное содержание антигена (в течение 5–15 дней после вакцинации), и в этот период тест ELISA может дать слабые положительные результаты.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕКАЛИЙ НА НАЛИЧИЕ КЛОСТРИДИАЛЬНОГО ЭНТЕРОТОКСИНА

Общие показания. Применяется у собак с острой госпитальной диареей или хронической диареей по причине нарушений в толстом отделе кишечника неизвестного генеза.

Достоинства: данный анализ более надежен при клостридиальной энтеротоксемии, чем количественное определение клостридиальной культуры фекалий.

Недостатки: неоднозначность позитивных и негативных результатов теста и трудная доступность теста.

Лабораторные исследования. Для анализа используются свежие или замороженные фекалии, и анализ проводится согласно инструкции. Используются методы ELISA или метод обратной пассивной латекс-агглютинации. ELISA реже дает ложноположительные и ложноотрицательные результаты и более прост в проведении.

Интерпретация результатов. Диагноз на клостридиальный колит можно ставить при обнаружении клостридиального энтеротоксина в фекалиях, а также при наличии клинических признаков клостридиальной диареи. Наличие энтеротоксина отмечается не всегда, особенно в более поздней стадии заболевания. В неясных случаях стоит подождать некоторое время и повторить тест, если снова проявляются клинические признаки.

Возможно, содержание спор коррелирует с продуцированием токсина. Следовательно, исследование проб фекалий (подраздел «Микроскопическое цитологическое исследование фекалий») на наличие спор является показательным тестом. Однако у здоровых собак в фекалиях тоже могут обнаруживаться споры.

ПОСЕВ ФЕКАЛИЙ

Применение. Показан собакам и кошкам с персистирующей диареей (особенно при нарушениях в толстом отделе кишечника) неизвестного генеза, при подозрении на контагиозную диарею или на инфекционный характер диареи (диарея, сопро-

вождающаяся повышением температуры, лейкоцитозом, нейтрофилией при цитологическом исследовании фекалий, или диарея с примесями крови). К распространенным кишечным патогенам относятся *C. perfringens*, разные виды *Salmonella*, *C. jejuni*, веротоксинпродуцирующие штаммы *E. coli* и *Y. enterocolitica*.

Достоинства: у собак клостридиальный колит достаточно часто является причиной хронической диареи при заболеваниях толстого отдела кишечника.

Недостатки: необходимо провести спецификацию культивируемых патогенов, для посева нужны свежие фекалии или фекалии, доставленные в лабораторию с соблюдением определенных правил транспортировки, а также микробиологическая лаборатория должна обладать специфическими методами обогащения/выделения для культивирования каждого патогена. Для выделения большинства кишечных патогенов нельзя использовать тампоны с культурой.

Лабораторные исследования. Свежие фекалии должны быть как можно быстрее доставлены в лабораторию, где должно быть уже известно, какой специфический патоген требуется обнаружить. Время и средства зря потратятся, если фекалии для исследования будут не свежие или проба взята или транспортирована неправильно, а также при заявке в лабораторию на «общую культуру на патогены». Для проведения исследования необходимы лаборатории, в которых имеется оборудование для культивирования основных кишечных патогенов. Посев на *C. perfringens* не так информативен, как определение наличия токсина и обнаружение спор при цитологическом исследовании фекалий, поскольку некоторые споры *C. perfringens* не продуцируют токсин.

Интерпретация результатов. У здоровых животных может быть обнаружено лишь небольшое содержание какого-либо из патогенов, перечисленных выше, хотя *Y. enterocolitica* особенно редко встречается в США. При интерпретации результатов посева фекалий необходимо учитывать историю болезни, данные осмотра пациента, лабораторные анализы и иногда количество обнаруженных патогенов (т.е. количество бактериальных единиц, формирующих колонии, на грамм фекалий). При диарее, возникающей по разным причинам, желудочно-кишечная микрофлора может измениться с преимущественно анаэробной на грамотрицательную аэробную.

СОДЕРЖАНИЕ ЖИРА В ФЕКАЛИЯХ

Показания. Это исследование проводят для выявления синдрома мальабсорбции или нарушения переваривания у животных, у которых отме-

чается диарея или потеря веса без определенных причин.

Полукачественный анализ

Достоинства — минимальные затраты, доступность и достаточная точность в диагностике.

Недостатки — часто неверные результаты.

Количественный анализ

Достоинства — высокая чувствительность.

Недостатки — высокая стоимость, трудности в заборе и хранении фекалий и в дифференциации причин стеатореи.

Лабораторные исследования. Полукачественный анализ на непереваренные жиры проводится путем смешивания капли раствора свежих фекалий и капли судана III, нагревания до кипения и микроскопического исследования мазка. Анализ на переваренные жиры проводится смешиванием одной капли раствора свежих фекалий, одной капли 36-процентной уксусной кислоты и одной капли судана III. Эта смесь размещается на стекле для микроскопического исследования, нагревается до кипения и исследуется в горячем состоянии. В обоих случаях тест является позитивным, если обнаруживаются оранжевые капли. Крайне важно, чтобы животное находилось на диете с умеренным или повышенным содержанием жиров. Если же оно на диете с пониженным содержанием жиров, то результаты теста могут быть негативными.

Для проведения количественного анализа необходимо в течение трех дней кормить животное мясными консервами из расчета 50 г/кг/день. Сбор фекалий ведется за период как минимум 24, а лучше 72 часов в течение этих трех дней. До проведения анализа они должны находиться в холодильнике, а лучше их заморозить. Все собранные фекалии должны быть взвешены до грамма. Можно использовать гравиметрический и титриметрический анализы. Эти тесты проводятся достаточно редко.

Нормальный уровень содержания. Полукачественный анализ: незначительное содержание или отсутствие непереваренных и переваренных молекул жиров в поле зрения при большом увеличении. Количественный анализ: собаки — содержание жира менее 0,25 г/кг веса тела/24 часа; кошки — не установлено.

Артефакты. Ложное снижение (количественный): не все фекалии были собраны. Ложное повышение (качественный): неподходящие контейнеры для сбора фекалий (например, вощеная бумага, упаковки из-под молока и другие коробки с восковым покрытием) или назначение минерального масла. При проведении полукачественного анализа могут возникать ложноположительные и ложноотрицательные результаты по неустановленным причинам. На результаты полукачествен-

ного анализа влияют также назначение сульфата бария, висмута, клетчатки подорожника, минерального масла, касторового масла или рацион с пониженным содержанием жиров.

Препараты, которые могут повлиять на определение содержания жиров в фекалиях. Понижение содержания может возникать при назначении препаратов, содержащих триглицеридные масла со средней длиной цепи (титриметрический анализ). Повышение содержания жира в фекалиях происходит, если назначены азатиоприн, оральное применение аминогликозидов и холестирамина.

Причины повышения содержания жиров в фекалиях. Выделение с фекалиями жиров в количестве, превышающем 1,0 г/кг/24 часа, или обнаружение нескольких оранжевых капель в поле зрения при большом увеличении, что подтверждается и повторными исследованиями, свидетельствует о синдроме мальабсорбции или нарушении пищеварения. Количественный анализ экскреции жиров с фекалиями является чувствительным и точным диагностическим методом при обоих этих заболеваниях. Полукачественный анализ — хороший диагностический метод и позволяет дифференцировать заболевание пищеварения при нарушении внешней секреции поджелудочной железы (положительный результат на непереваренные жиры) от мальабсорбции (положительный результат на переваренные жиры). Несмотря на то, что иногда отмечаются ложноположительные результаты, при подтвержденных положительных данных на непереваренные жиры в фекалиях и наличии клинических признаков, указывающих на нарушение пищеварения, можно назначить ферментные препараты поджелудочной железы или провести более специфические тесты (например, на трипсиноподобную иммунореактивность). Если результаты полукачественного теста вызывают сомнения, то в этом случае необходимы дополнительные специфические тесты. У некоторых собак с нарушением внешней секреции поджелудочной железы при окрашивании суданом жир в фекалиях может не определяться.

СОДЕРЖАНИЕ КРАХМАЛА В ФЕКАЛИЯХ

Редкие показания. Определяется при хронической диарее или потере веса.

Достоинства: недорогой и доступный тест.

Недостатки: негативные и позитивные результаты не коррелируют с синдромом мальабсорбции/нарушением пищеварения. *Не рекомендуется проводить этот тест.*

Лабораторные исследования. Пробы фекалий окрашивают 2-процентным раствором Люголя. При микроскопическом исследовании гранулы крахмала имеют темно-синий цвет.

Нормальный уровень содержания. Редко наблюдается до пяти гранул в поле зрения при большом увеличении, хотя количество может варьировать в зависимости от рациона.

Артефакты. Ложное увеличение: изменение состава фекалий в связи с присутствием в них переваренной пищи. Также могут отмечаться ложноположительные и ложноотрицательные результаты по неустановленным причинам.

Причины, которые могут повлиять на содержание крахмала. При некоторых рационах может выделяться больше крахмала с фекалиями.

Причины, вызывающие амилорею. Чаще всего амилорея отмечается при нарушении внешней секреции поджелудочной железы, а также может присутствовать, если рацион богат крахмалом или при состояниях, вызывающих повышенную проницаемость кишечной стенки. Если амилорея отмечается у пациента в сочетании с потерей веса или диареей, то это указывает на трипсиноподобную иммунореактивность сыворотки.

СОДЕРЖАНИЕ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН В ФЕКАЛИЯХ

Редкие показания. Применяется при труднодиагностируемой хронической диарее, если есть нарушения в тонком отделе кишечника, или необъяснимой потере веса. Достоинства и недостатки аналогичны, как и для определения содержания крахмала в фекалиях. *Не рекомендуется* проводить этот тест.

Лабораторные исследования. Свежая проба фекалий окрашивается 2-процентным раствором Люголя, новым метиленовым синим или красителем Райта.

Нормальный уровень содержания. Собаки — мышечные волокна не должны обнаруживаться; кошки — считается, что мышечные волокна тоже не должны обнаруживаться.

Причины, которые могут помешать определению наличия мышечных волокон в фекалиях. При некоторых рационах питания содержание мышечных волокон в фекалиях возрастает. Назначение сульфата бария, минерального масла, магния или висмута может затруднить определение наличия мышечных волокон. Если в рационе животного не содержится мясо, то проведение этого теста не имеет смысла.

Причины, вызывающие креаторею. Она возможна при нарушении внешней секреции поджелудочной железы. Также рекомендуется тест на трипсиноподобную иммунореактивность.

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФЕКАЛИЙ

Показания. Постановка диагноза на нарушение пищеварения у животных с хронической диареей и потерей веса по неустановленным причинам.

Недостатки: тест рентгенографии пищеварения не является эффективным и не должен быть использован, тогда как наиболее надежный метод труден в постановке и требует специальных условий.

Лабораторные исследования. Они проводятся с использованием свежих фекалий и включают тесты рентгенографии пищеварения и переваривания желатина и биохимическое исследование (на субстрате метилового эфира пара-тозил-L-аргинина). Эти тесты не дают сопоставимых результатов. Для проведения теста переваривания желатина необходимо смешать одну часть фекалий и девять частей 5-процентного раствора бикарбоната натрия и добавить 1 мл этой суспензии к 2 мл растворенного 7,5-процентного желатина. Эта смесь содержится один час при температуре 37 °C, а затем помещается в холод. Если она не застывает, то это свидетельствует о наличии трипсина, и наоборот. Для биохимического анализа используют смесь одинаковых частей фекалий, собранных за 24 часа, а результаты выражаются в граммах трипсина на кг массы тела за сутки.

Тест протеолитической активности фекалий проводится с тремя последовательными пробами: ежедневный сбор фекалий в специальные емкости в течение трех дней, заморозка перед транспортировкой или быстрая доставка в лабораторию. В этом тесте содержание трипсина определяется или гидролизом азоказеина или радиальной ферментной диффузией.

Нормальный уровень содержания. Собаки: желатин остается в жидкой форме, трипсин — 4–6 г/кг/день; кошки: гидролиз азоказеина — 20–207 азоказеиновых единиц/г фекалий. Радиальная ферментная диффузия — гель просветляется на 5–16 мм.

Артефакты. Для теста переваривания желатина характерно меньшее количество артефактов, но он все равно мало надежен. Неверные результаты биохимического теста могут возникать из-за невозможности сбора всех фекалий, неправильного смешивания проб для получения равных частей или нарушения правил хранения фекалий (необходимо хранить фекалии при 4 °C, и желательно в замороженном состоянии).

Определение протеолитической активности фекалий как азоказеиновым гидролизом, так и радиальной ферментной диффузией, является количественным тестом, и это достаточно надежные ме-

тоды для кошек с нарушением внешней секреции поджелудочной железы. Содержание трипсина обуславливает протеолитическую активность фекалий и зависит от активности поджелудочной железы, а также от разрушения трипсина по мере продвижения по пищеварительному тракту. Тест будет более точным, если исследовать несколько проб фекалий. Очевидно то, что тест трипсиноподобной иммунореактивности у кошек вытеснил тест протеолитической активности фекалий при диагностике нарушения внешней секреции поджелудочной железы.

Препараты, которые могут повлиять на результаты. Добавление в рацион панкреатических ферментов дает положительный результат теста.

Причины пониженного содержания трипсина в фекалиях. Основная причина недостаточности трипсина — нарушение внешней секреции поджелудочной железы.

АКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРА АЛЬФА-1-ПРОТЕАЗЫ В ФЕКАЛИЯХ

Редкие показания. Гипоальбуминемия по неустановленным причинам.

Достоинства: с помощью этого теста можно определить, что именно в желудочно-кишечном тракте происходит потеря белка.

Недостатки: ограниченная доступность теста.

Лабораторные исследования. Три пробы фекалий массой по 1 г, взятые за три разных дефекации, помещаются в специальные пробирки, предоставленные лабораторией. Перед транспортировкой пробу необходимо заморозить и при перевозке держать в холоде.

Нормальный уровень содержания: 0,23—5,67 мкг/г фекалий.

Причины отклонений. Слишком высокое содержание в фекалиях альфа-1-протеазы указывает на потерю белков сыворотки через стенку кишечника. Возможно, это является свидетельством того, что причина гипоальбуминемии — энтеропатия с потерей белка. Интерпретация того, насколько велики эти потери, зависит от лаборатории.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕКАЛИЙ

Применение. Диарея при нарушениях в толстом или тонком отделе кишечника.

Достоинства: доступность и простота проведения теста.

Недостатки: варьирующая специфичность этиологического фактора в разных случаях.

Лабораторные исследования. Тонкие высушенные мазки свежих фекалий окрашиваются новым метиленовым синим или красителем Райта и исследуются при большом увеличении иммерсионным методом в масле. Также для исследования клеток слизистой с помощью кюретки берется соскоб слизистой прямой и ободочной кишок.

Нормальный уровень содержания. Популяции палочек и кокков, небольшое количество бактериальных спор или дрожжей, отдельные эпителиальные клетки и аморфные остатки органических веществ.

Артефакты. Несвежая проба фекалий (лейкоциты недолго сохраняются в фекалиях и происходит изменение бактериальной микрофлоры с увеличением содержания бактериальных спор). Аморфные остатки в фекалиях могут быть представлены погибшими лейкоцитами.

Препараты. При назначении бария и клетчатки подорожника интерпретация результатов может быть затруднительна. Бактериальную флору изменяют также антибиотики.

Причины отклонений. При бактериальных заболеваниях (например, сальмонеллезе или кампилобактериозе), а также при воспалении слизистой в фекалиях обнаруживаются лейкоциты (особенно нейтрофилы). При трансмуральном колите обычно отмечается повышение содержания лейкоцитов в фекалиях. Если в фекалиях обнаруживаются лейкоциты, то необходимо сделать посев на специфические бактериальные патогены или провести биопсию слизистой ободочной кишки. При аллергическом или паразитарном эозинофильном колите в пробах могут находиться эозинофилы. Обнаружение повышенной концентрации дрожжей, грибковых организмов, одинаковой популяции бактерий или большое количество бактериальных спор (*C. perfringens* — «Цветной препарат 4F») может помочь выявить причины диареи у пациента.

СКРЫТАЯ КРОВЬ В ФЕКАЛИЯХ

Редкие показания. Определение слабо выраженного кровотечения в желудочно-кишечном тракте (мелена или кровавый стул).

Недостатки: см. «Артефакты».

Лабораторные исследования. Делается мазок свежих фекалий на специальную поверхность для проведения теста. Рацион пациента в течение как минимум трех дней до взятия пробы фекалий не должен содержать мяса. Чувствительность разных лабораторных анализов сильно варьирует.

Нормальный уровень содержания. См. «Артефакты»

Артефакты. Ложное снижение: использование для анализа неперемешанных фекалий (кровь может быть неравномерно распределена в фекалиях), а также назначение витамина С. Ложное повышение: рацион, содержащий сырое мясо (гемоглобин) или свежие сырые овощи (пероксидазы), является причиной позитивного результата анализа.

Причины содержания скрытой крови в фекалиях. Кровотечение в желудочно-кишечном тракте в любом отделе из-за различных нарушений может стать причиной содержания скрытой крови в фекалиях. При потере крови через желудочно-кишечный тракт в объемах 2 мл крови/30 кг веса тела результаты анализа будут положительными.

ТЕСТ АБСОРБЦИИ ЖИРОВ

Редкие показания. Выявление и дифференциация нарушения пищеварения от синдрома мальабсорбции при хронической диарее, вызванной нарушениями в тонком отделе кишечника или при потере веса по неустановленным причинам. Несмотря на то, что это недорогой и легко доступный тест, при его проведении очень часто отмечаются ложные положительные и ложные отрицательные результаты, и он *не рекомендуется* для диагностики.

Лабораторные исследования. После того как животное в течение 12 часов не получало пищу, и при отсутствии липемии орально вводится кукурузное масло в дозировке 3 мл на кг веса тела. *Следите, чтобы не произошло аспирации масла во время его введения.* После этого сыворотка или плазма исследуются с часовым интервалом в течение пяти часов или как минимум через два и четыре часа после введения. Для проведения теста на абсорбцию переваренных жиров соблюдается та же последовательность действий, за исключением того, что масло необходимо смешать с двумя-тремя чайными ложками порошкообразных ферментов поджелудочной железы. Этот тест можно провести сразу после того, как будет установлено, что результаты стандартного теста негативные и в сыворотке не содержится липидов.

Нормальный уровень содержания. При проведении обоих тестов у собак и кошек липемия должна отмечаться в течение пяти (обычно в течение двух часов).

Артефакты. Ложное снижение: рвота после введения масла или задержка опустошения желудка.

Препараты, которые могут снизить или помешать абсорбции жиров. Оральное назначение аминогликозидов (редко) или препаратов, замедляющих опустошение желудка.

Причины, вызывающие снижение абсорбции жиров. При нарушении пищеварения и синдроме мальабсорбции абсорбция жиров должна снижаться; при мальабсорбции также снижается абсорбция переваренных жиров. Если результаты указывают на нарушение пищеварения по причине нарушения внешней секреции поджелудочной железы, рекомендуется провести курс лечения соответствующими ферментами поджелудочной железы или предварительно определить трипсиноподобную иммунореактивность сыворотки. Когда же данные теста абсорбции жиров свидетельствуют о мальабсорбции, необходимо провести терапевтическое лечение или дополнительные исследования. В том случае, если результаты теста не соответствуют предварительному диагнозу, основанному на истории болезни, результатах осмотра и других лабораторных тестах, или если в плазме отмечается лишь незначительное помутнение, следует провести дополнительные тесты.

БЕНТИРОМИД (ВТ-РАВА)

Редкие показания. Труднодиагностируемая хроническая диарея по причине нарушений в тонком отделе кишечника или потеря веса.

Достоинства: чувствительность и специфичность при нарушении секреции поджелудочной железы, а также возможность комбинирования с тестом с D-ксилозой.

Недостатки: большое количество проб крови, высокая стоимость, трудности в проведении анализа и, редко, ложные негативные и ложные позитивные результаты. Так как тест на трипсиноподобную иммунореактивность более точен и доступнее, тест с бентиромидом применяется редко и *не рекомендуется* к использованию.

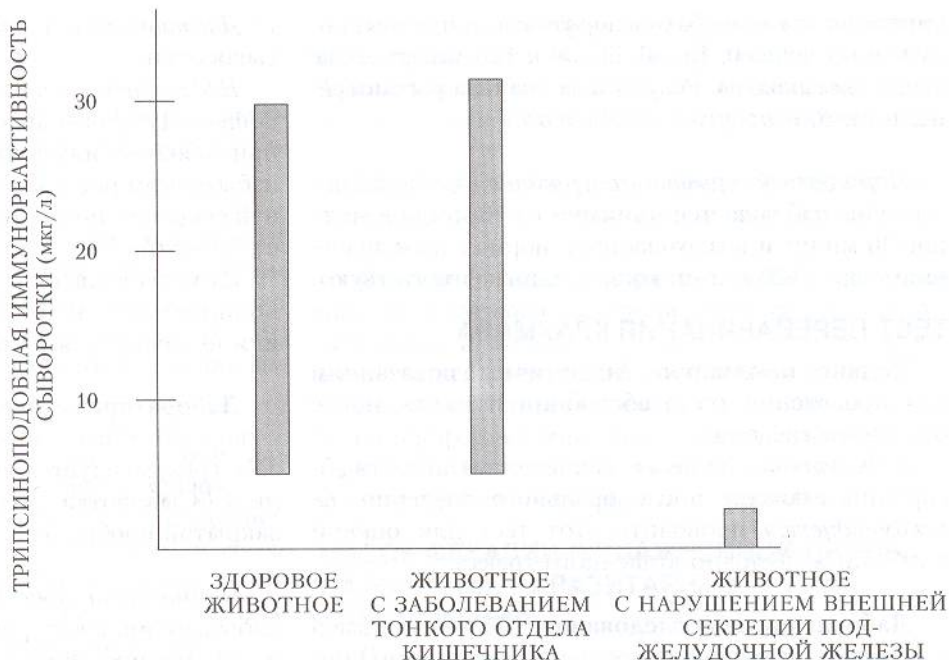
Лабораторные исследования. Бентиромид назначается орально в дозировке, рекомендованной лабораторией, в которой проводится тест. Далее берутся пробы крови, и результаты анализа интерпретируются согласно рекомендациям лаборатории.

ТРИПСИНОПОДОБНАЯ ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ

Показания. Хроническая диарея при заболеваниях тонкого отдела кишечника или потеря веса.

Достоинства: высокая чувствительность и специфичность, а также использование одной пробы сыворотки, которая не требует специальных или сложных условий хранения. Большинство ветеринарных диагностических лабораторий имеют воз-

Рис. 9.4. Стандартные пределы трипсиноподобной иммунореактивности у здоровых собак, с заболеванием тонкого отдела кишечника и с нарушением внешней секреции поджелудочной железы. (По Williams DA: Sensitivity and specificity of radioimmunoassay of serum trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of canine exocrine pancreatic insufficiency. JAVMA 1988; 192:195.)



возможность проводить этот тест для собак, для кошек он менее доступен. С помощью данного теста иногда можно скорее обнаружить разрушение ацинарной ткани, чем при макроскопическом и гистологическом исследованиях.

Недостатки: ограниченная доступность теста трипсиноподобной иммунореактивности для кошек.

Лабораторные исследования. Сыворотка исследуется с помощью радиоиммуноанализа.

Нормальный уровень содержания. Собаки: 5–35 мкг/л (рис. 9.4); кошки: 17–49 мкг/л.

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Артефакты. Теоретически при нарушении внешней секреции поджелудочной железы по причине обструкции протока поджелудочной железы, а не при атрофии ацинарных клеток трипсиноподобная иммунореактивность будет в норме.

Препараты, которые могут повлиять на трипсиноподобную иммунореактивность. Препараты, вызывающие острый панкреатит (табл. 9.3), могут вызвать увеличение трипсиноподобной иммунореактивности. Назначение ферментов поджелудочной железы не влияет на ее концентрации.

Причины, вызывающие снижение трипсиноподобной иммунореактивности. Основной причиной снижения трипсиноподобной иммунореактивности до значений менее 2,0 мкг/л у собак и менее

8,0 мкг/л у кошек является нарушение внешней секреции поджелудочной железы. Тест на трипсиноподобную иммунореактивность — наилучший для диагностики нарушения внешней секреции поджелудочной железы (рис. 9.4).

Причины, вызывающие повышение трипсиноподобной иммунореактивности. У собак концентрация выше 35 мкг/л, а у кошек выше 115 мкг/л может отмечаться при панкреатите, почечной недостаточности, преренальной азотемии (концентрация может увеличиваться в два раза) и при нарушении питания. Тест на трипсиноподобную иммунореактивность для диагностики панкреатита у кошек более специфичен по сравнению с анализом на амилазу и липазу. У собак повышение трипсиноподобной иммунореактивности отмечается на ранних стадиях развития панкреатита, а далее она быстро возвращается к нормальным значениям.

ТЕСТ АБСОРБЦИИ ГЛЮКОЗЫ ПОСЛЕ ОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Редкие показания. Трудно диагностируемая хроническая диарея при заболеваниях тонкого отдела кишечника или потеря веса.

Недостатки: низкая специфичность и необходимо брать множество проб. Этот тест редко проводится, так как существует множество факторов, которые могут повлиять на его результаты. *Не рекомендуется* его проводить для оценки функции желудочно-кишечного тракта.

Лабораторные исследования. Глюкоза в дозе 2 г/кг веса тела вводится orally в виде 12,5-процентного раствора. Содержание глюкозы в крови

определяется в пробах сыворотки или плазмы, полученных через 0, 15, 30, 60, 90 и 120 минут после введения глюкозы. Результаты анализа рассмотрены в гл. 8, в подразделе «Глюкоза».

Нормальный уровень содержания. Собаки: повышение наблюдается минимум на 50 мг/дл в течение 30 минут и возвращается к нормальным значениям через 120 минут; кошки: данные отсутствуют.

ТЕСТ ПЕРЕВАРИВАНИЯ КРАХМАЛА

Редкие показания. Аналогичны показаниям для проведения теста абсорбции глюкозы после орального введения.

Недостатки: такие же, как недостатки теста абсорбции глюкозы после орального введения; *не рекомендуется* проводить этот тест для оценки функции желудочно-кишечного тракта.

Лабораторные исследования. Крахмал в дозе 3 г/кг веса тела вводится орально. Необходимо смешать крахмал с небольшим количеством воды комнатной температуры и влить в только что закипевшую воду. Как только получившийся раствор достаточно охладится, его вводят пациенту. Пробы крови берут через 30, 60, 120 и 180 минут и исследуют на содержание глюкозы.

ТЕСТ АБСОРБЦИИ D-КСИЛОЗЫ

Редкие показания. Трудно диагностируемая диарея при заболеваниях тонкого отдела кишечника, анорексия или потеря веса по неясным причинам при подозрении на скрытое течение заболевания тонкого отдела кишечника.

Достоинства: относительная специфичность по отношению к первичным и вторичным заболеваниям кишечника.

Недостатки: необходимо брать множественные пробы крови; нельзя поставить дифференциальный диагноз при разных заболеваниях кишечника; ограниченная возможность проведения теста; низкая его чувствительность к заболеваниям кишечника. *Не рекомендуется* проводить этот тест для оценки функций желудочно-кишечного тракта.

Лабораторные исследования. Содержание определяется колориметрическими методами в сыворотке, в крови с добавлением фторидов, плазме (с оксалатами или гепарином) и в моче. Введение препарата, взятие проб и интерпретация результатов проводятся согласно условиям лаборатории.

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА В₁₂/ФОЛАТА В СЫВОРОТКЕ

Показания. Хроническая диарея при заболеваниях тонкого отдела кишечника или потеря веса по неустановленным причинам.

Достоинства: необходима только одна проба сыворотки.

Недостатки: мало методов подходят для собак и кошек. Чувствительность и специфичность теста при заболеваниях тонкого отдела кишечника. При избыточном росте бактерий или нарушении внешней секреции поджелудочной железы тест вызывает сомнения.

Этот тест следует использовать в качестве дополнительного к другим для диагностики нарушения пищеварения и синдрома мальабсорбции.

Лабораторные исследования. Определяется в сыворотке биоанализом или радиоиммуноанализом (рекомендуется проводить радиоиммуноанализ). Сыворотка должна транспортироваться в закрытой пробирке.

Нормальный уровень содержания. Зависит от лаборатории, в которой проводится тест. В разных лабораториях нормальные значения сильно варьируют. Анализ должен быть адаптирован для собак или кошек.

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Артефакты. Ложное пониженное содержание витамина В₁₂: разрушение витамина в пробе под действием солнечного света.

Препараты, которые могут повлиять на концентрацию витамина В₁₂ в сыворотке. На сывороточную концентрацию может влиять состав рациона или назначение витамина В₁₂ и фолата. Препараты, угнетающие бактериальную микрофлору кишечника (антибиотики или антацидные препараты), также могут снижать концентрацию.

Причины, вызывающие понижение концентрации витамина В₁₂ в сыворотке. Существует четыре главных причины этого процесса: заболевание подвздошной кишки или резекция (редко), нарушение внешней секреции поджелудочной железы, атрофия ворсинок кишечника и избыточный рост бактерий. Основной дифференциальный диагноз следует ставить между нарушением внешней секреции поджелудочной железы, атрофией ворсинок и избыточным ростом бактерий; следовательно, при понижении содержания В₁₂ в сыворотке необходимо провести тест трипсиноподобной иммунореактивности сыворотки. Не у всех собак с нарушением внешней секреции поджелудочной железы, атрофией ворсинок или избыточным ростом бактерий отмечается повышение концентрации В₁₂ в сыворотке. У кошек с нарушением внешней секреции поджелудочной железы

концентрация V_{12} в сыворотке обычно сильно понижена.

Причины, вызывающие повышение концентрации витамина V_{12} в сыворотке. Назначение витамина V_{12} .

Причины, вызывающие снижение содержания фолата в сыворотке. Серьезное поражение слизистой проксимального отдела тонкого кишечника снижает концентрацию фолата в сыворотке. Но такое происходит не у всех пациентов с подобным заболеванием.

Причины, вызывающие повышение содержания фолата в сыворотке. Основные причины — избыточный рост бактерий и нарушение внешней секреции поджелудочной железы. Но у многих пациентов, страдающих этими заболеваниями, не повышается содержание фолата. Если пониженное содержание витамина V_{12} в сыворотке отмечается одновременно с повышенным содержанием фолата, то это указывает на избыточный рост бактерий.

ТЕСТ НА СОДЕРЖАНИЕ ВОДОРОДА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ

Редкие показания. Хроническая диарея при заболеваниях в тонком отделе кишечника или потеря веса по неясным причинам. С помощью теста определяется продукция водорода при ферментативном расщеплении углеводов бактериями. Повышенное образование водорода свидетельствует об избыточном росте бактерий или о мальабсорбции углеводов.

Достоинства: простота проведения теста и отсутствие необходимости инвазивных манипуляций.

Недостатки: необходимость в специальном оборудовании; неуставленная чувствительность и специфичность; множество факторов, влияющих на точность проведения теста. Это — необычный диагностический тест, так как он требует специального оборудования для определения содержания водорода.

Лабораторные исследования. Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе определяется после приема пищи или углеводов, таких как D-ксилоза или лактулоза.

Нормальный уровень содержания. Собаки: зависит от используемого лабораторного анализа и от введенных углеводов.

Артефакты. Нарушение моторики кишечника может замедлить или ускорить выделение водорода при бактериальной ферментации углеводов в ободочной кишке.

Препараты, которые могут повлиять на результаты теста. Антибиотики и препараты, замедляющие продвижение пищи по кишечнику, могут вызвать снижение или задержку выделения водорода.

Причины, вызывающие снижение содержания выдыхаемого водорода. Нормальное явление.

Причины, вызывающие повышение содержания выдыхаемого водорода. При мальабсорбции углеводов и избыточном росте бактерий может наблюдаться увеличение содержания выдыхаемого водорода. Единственным источником водорода является ферментация бактериями углеводов. Неизвестна чувствительность и специфичность этого теста на избыточный рост бактерий у собак.

МАЗОК ФЕКАЛИЙ (УВЛАЖНЕННОЙ ПРОБЫ) НА НАЛИЧИЕ ПАЗАРИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Показания. Проверка на наличие паразитов и их яиц; для любого пациента с диареей, меленой, кровавым стулом, слизистыми фекалиями, потерей веса или рвотой.

Достоинства: доступность, простота проведения теста и низкая стоимость.

Недостатки: для исследования необходимы свежие фекалии; часто паразиты и их яйца или цисты не обнаруживаются.

Лабораторные исследования. Делается тонкий мазок очень свежих фекалий (< 5 минут после выделения), которые обычно смешивают с каплей физиологического раствора и накрывают покровным стеклом для предупреждения дегидратации. Исследовать мазок необходимо как можно скорее. Если простейшие наблюдаются и необходимо более детальное цитологическое исследование, то на угол предметного стекла можно добавить каплю йодового раствора Люголя, Добелла или О'Коннора. (Примечание: йод убивает простейших, следовательно, они будут неподвижны.)

Нормальный уровень содержания. Собаки и кошки: отсутствие паразитов и яиц.

Артефакты. Охлажденное предметное стекло или дегидратация пробы понижают подвижность некоторых простейших и бактерий.

Препараты, которые могут повлиять на результаты исследования. Оральный ввод препаратов, содержащих каолин, пектин, сульфат бария, висмут и другие компоненты, влияющие на кишечник (например, слабительные или клизмы), может затруднить обнаружение и идентификацию паразитов, яиц и цист.

Паразиты и бактерии и яйца, которые могут быть обнаружены. С помощью этого исследования можно идентифицировать виды *Giardia*, и *Pentatrichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Strongyloides stercoralis* и *Aleurostrongylus abstrusus*. При анализе мазка можно обнаружить яйца любых паразитов, но точно определяют яйца *Spirocerca lupi* и *Trichuris vulpis*. Если иммерсионным методом в масле обнаруживаются мелкие подвижные спирохеты, а также лейкоциты, то это, возможно, свидетельствует о присутствии видов *Campylobacter*.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕКАЛИЙ МЕТОДОМ ФЛОТАЦИИ

Показания. Такие же, как для мазка.

Достоинства: чувствительность, доступность и низкая стоимость.

Лабораторные исследования. Фекалии хорошо смешиваются с насыщенным раствором сахара или с раствором сульфата цинка (Leib, 1995). Для приготовления раствора сульфата цинка необходимо растворить $331 \text{ г ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ в 1 л воды до получения удельного веса 1.18–1.20, который определяется ареометром. Это наилучший метод для определения видов *Giardia*, так как при нем не происходит деформации цист. Яйца и цисты всплывают на поверхность и собираются с помощью покровного стекла. Исследование на *Giardia* необходимо провести в течение 15 минут, чтобы не произошло деформации или лизиса цист. Если пробу отцентрифугировать, то это повысит чувствительность исследования. При необходимости транспортировки в лабораторию пробы могут храниться в холодильнике (не в замороженном виде) в течение одного-двух дней или можно смешать одну часть фекалий и три части натрия ацетатно-уксуснокислого формалина. Этот препарат готовится смешиванием 1,5 г ацетата натрия, 2 мл ледяной уксусной кислоты, 4 мл 40-процентного раствора формальдегида и 92,5 мл воды (Kirkpatrick, 1987).

Нормальный уровень содержания. Собаки и кошки: отсутствие яиц или ооцист.

Артефакты. Ложное пониженное содержание: диарея может вызвать понижение содержания яиц в пробе.

Яйца и цисты паразитов, которые могут быть идентифицированы. Виды *Ancylostoma*, *Toxocara*, *Toxascaris leonina*, *T. vulpis*, *S. lupi*, *Physaloptera rara* (используя раствор с бихроматом), *Capillaria aerophila*, *Capillaria plica*, *Oncicola canis*, *Diocotyloma renale*, *Isospora*, *Giardia*, *Toxoplasma gondii*,

виды *Cryptosporidium*, *Paragonimus kellicotti* и некоторые ленточные черви.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕКАЛИЙ МЕТОДОМ СЕДИМЕНТАЦИИ

Редкие показания. Такие же, как для мазка фекалий и метода флотации особенно, при подзрении на трематоды. Если в фекалиях содержится избыток жиров, возможно, лучше использовать метод седиментации с формалинэтилацетатом, не с водой.

Недостатки: метод требует больше времени по сравнению с исследованием мазка фекалий или методом флотации.

Лабораторные исследования. Фекалии помещаются в раствор для седиментации (т.е. вода), который потом фильтруют один-два раза для удаления крупных примесей и оставляют на пол-два часа для выпадения осадка. Его потом исследуют под микроскопом. Если используется формалинэтилацетат, то в этом случае отфильтрованный раствор центрифугируется, осадок повторно растворяется в 9 мл 5-процентного раствора формалина, добавляется 3 мл этилового ацетата и получившийся раствор старательно встряхивается. Далее раствор повторно центрифугируется, остатки в растворе формалинэтилацетата удаляются, осадок исследуется (Kirkpatrick, 1987).

Нормальный уровень содержания. Собаки и кошки: отсутствие яиц.

Артефакты. Такие же, как для метода флотации.

Яйца паразитов, которые могут быть идентифицированы. Все яйца паразитов, которые определяются методом флотации, плюс *Alaria canis* и *Nanophyetus salmincola*.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ GIARDIA В ФЕКАЛИЯХ

Общие показания. Хроническая диарея, потеря веса по неустановленным причинам, периодическая рвота желчью или наличие клинических признаков гиардиоза при отрицательных результатах метода флотации с сульфатом цинка. К используемым методам относятся дуоденальная аспирационная биопсия и цитология, исследование фекалий на антиген методом ELISA и иммуноферментный анализ фекалий.

Достоинства: дополнительные методы диагностики гиардиоза.

Недостатки: для взятия дуоденальной аспирационной биопсии необходимо хирургическое вмешательство или применение эндоскопии. Точность исследования фекалий методом ELISA составляет 85% (Leib, 1995). Ни один из этих тестов не обла-

дает такой точностью, как методы множественной флотации фекалий (три пробы) с использованием сульфата цинка.

Лабораторные исследования. Для обнаружения подвижных трофозоитов жидкий дуоденальный аспират должен быть как можно скорее исследован в жидкой среде. Чтобы исследовать методом ELISA и иммуноферментным анализом, необходимы свежие пробы фекалий.

Нормальный уровень содержания. Отсутствие трофозоитов и антигенов в фекалиях.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕКАЛИЙ НА НАЛИЧИЕ *CRYPTOSPORIDIA*

Редкие показания. Хроническая диарея. У кошек (особенно зараженных вирусом иммунодефицита) вероятность возникновения криптоспориоза выше, чем у собак, но неизвестно, в какой степени это заболевание превалирует.

Недостатки: ооцисты маленького размера и их достаточно сложно обнаружить.

Лабораторные исследования. Пробы свежих фекалий должны быть отправлены в лабораторию, имеющую опыт в обнаружении *Cryptosporidium*. Используется специальный метод флотации фекалий или исследуется мазок, окрашенный кислотоустойчивым красителем.

Нормальный уровень содержания. В фекалиях собак и кошек не должны обнаруживаться криптоспоридии.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Нарушение функции печени может сопровождаться относительно специфическими признаками: гепатомегалия, печень крайне малых размеров, желтушность, асцит, печеночная энцефалопатия, связанная с питанием, или неспецифическими — угнетенное состояние, потеря веса, анорексия, рвота. Последние отмечаются при многих заболеваниях, поэтому пациентам с признаками хронического или системного заболеваний необходимо проводить биохимический анализ. Следует отметить, что у всех животных с заболеванием печени не обнаруживается каких-либо определенных отклонений в лабораторных анализах. Для диагностики нарушений функции печени необходимо как минимум сделать общий анализ крови, определить содержание в сыворотке ALT, SAP, общего билирубина, альбумина, азота мочевины крови, глюкозы, провести анализ мочи и рентгенографическое исследование брюшной полости. Для постановки точного диагноза часто необходимы тесты на функциональную способность печени (желчные кис-

лоты, толерантность к аммиаку, время свертывания крови и другие), ультрасонографическое исследование, биопсия печени или контрастная ангиография/портография. Отклонения в содержании гепатоспецифических ферментов могут возникать как по причине первичного заболевания печени, так и при вторичном, вызванном первичным заболеванием, не затрагивающим печень (например, глюкокортикоидная гепатопатия). При наличии отклонений в содержании ALT, AST, SAP или гаммаглутамилтранспептидазы сначала необходимо определить, имеются ли первичные заболевания, не связанные с функцией печени, так как при них чаще всего происходит увеличение содержания этих ферментов. В подобных случаях в печени обычно отмечаются реактивные, но обратимые дегенеративные изменения. Необходимо провести лабораторные исследования, во-первых, для определения наличия заболевания печени и, во-вторых, для выявления необходимости взятия биопсии или проведения контрастной рентгенографии.

Микрогепатия: уменьшенная печень

Малые размеры печени свидетельствуют об атрофии (по причине портосистемных шунтов, печеночных артериовенозных соустьев) или о фиброзе-циррозе (рис. 9.5).

На рентгенографическом снимке атрофия печени чаще всего характеризуется острыми краями печени в противоположность закругленным или тупым, которые обычно наблюдаются при фиброзе и циррозе. Однако у некоторых пациентов со значительным фиброзом печени, который даже вызывает портальную гипертензию, также отмечаются острые края этого органа. У большинства животных атрофия печени возникает в относительно молодом возрасте (<один-два года) и признаки печеночной недостаточности проявляются уже до или после отъема от матери, в то время как цирроз обычно встречается у животных среднего возраста или старше и клинические признаки его проявляются на более поздних стадиях. При приобретенных портосистемных шунтах, обструкции печеночных вен, при некоторых артериовенозных соустьях и, редко, при врожденных портосистемных шунтах клинические признаки могут проявиться только в среднем возрасте (4–10 лет).

Если присутствует атрофия печени, то отмечаются отклонения при проведении тестов на функциональную способность печени (например, тест на желчные кислоты, аммиак или тест толерантности к хлориду аммония), но содержание ALT, SAP, азота мочевины крови и сывороточного альбумина может быть в пределах нормы. Если результаты одного из тестов на функциональную способность печени указывают на нарушения, то это не значит,

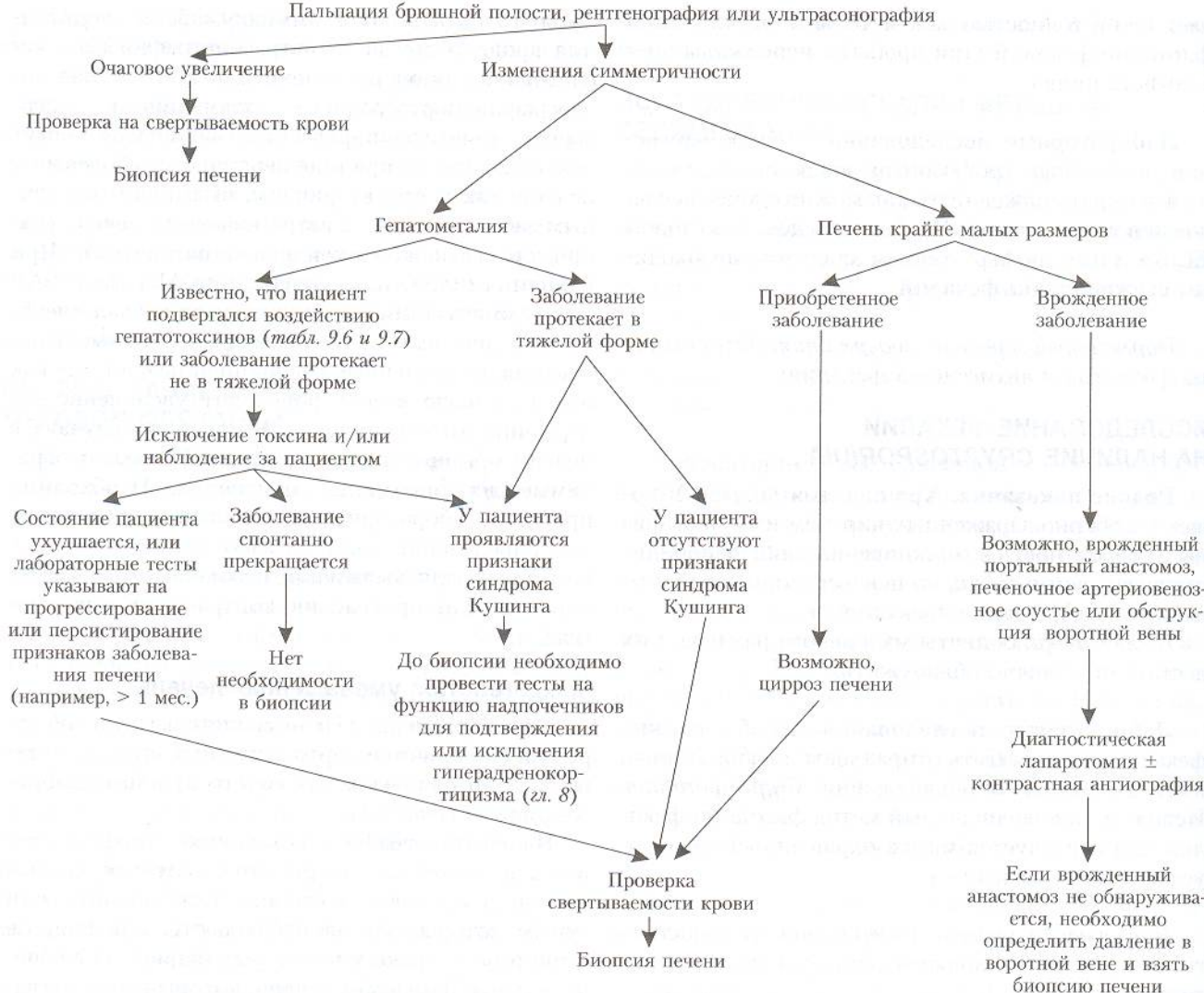


Рис. 9.5. Методы диагностики при изменении размеров или формы печени у собак и кошек.

что такими же будут результаты других тестов. Считается, что наибольшей чувствительностью обладает тест на определение концентрации желчных кислот в сыворотке до и после приема пищи. (Примеч.: Концентрация желчных кислот также возрастает при заболеваниях, сопровождающихся холестазом; следовательно, этот тест на функцию печени не является «чистым».) Если есть серьезное подозрение на заболевание печени, тогда необходимо осуществить сразу несколько тестов на функциональную способность печени. При подозрении на атрофию печени имеет смысл провести абдоминальную ультразвукографию, контрастную портографию, биопсию печени или комбинацию этих исследований.

Если печень имеет уменьшенные размеры и четкие закругленные или тупые края, то это обычно указывает на цирроз. Часто содержание ALT и SAP значительно повышено, тогда как содержание сывороточного альбумина и азота мочевины крови может варьировать. При подозрении на цирроз

необходимо сделать биопсию печени. В большинстве случаев при циррозе макроскопическим исследованием определяется узловатая или каменистая печень, хотя при значительном фиброзе могут отсутствовать заметные макроскопические изменения, существенная узловатая гиперплазия может иметь сходство с печенкой при циррозе. При лапароскопии или лапаротомии могут обнаружиться множественные шунты, которые обычно развиваются при циррозе, но возникают и вторично при врожденном артериовенозном печеночном соустье, веноокклюзионной болезни печени или при обструкции воротной вены. Если не удастся поставить точный диагноз цирроза или фиброза печени, пациентам с приобретенным шунтированием рекомендуется провести мезентериальную венографию воротной вены.

Гепатомегалия: увеличенная печень

При очаговом или асимметричном увеличении печени обычно требуется проведение лаборатор-

ных исследований, визуализации и, в некоторых случаях, взятие биопсии. Новообразование является основной, но не единственной причиной гепатомегалии. Степень увеличения печени не имеет прогностического значения.

При генерализованной гепатомегалии необходимо скрупулезное клинико-патологическое обследование. Гепатомегалия развивается из-за первичного или вторичного заболевания печени. Диагноз может быть подтвержден, если из истории болезни будет выявлено, что пациент подвергался воздействию некоторых токсинов (табл. 9.6 и 9.7) или у него системное заболевание (например, гиперэдренокортицизм), которое отрицательно сказывается на функции печени.

Изменение содержания ALT, SAP, тесты на функциональную способность печени, а также размеры печени хотя и являются признаками заболевания этого органа, но не достаточны для постановки определенного диагноза. Это имеет отношение даже к породам животных, предрасположенным к определенным заболеваниям печени (например, доберман-пинчеры или бедлингтон-терьеры). Изменение содержания SAP или сывороточной ALT могут возникать также при первичном заболевании, не имеющем отношения к печени (например, гиперэдренокортицизм, воспалительное заболевание кишечника, сахарный диабет, сердечная недостаточность). Для постановки точного диагноза необходима биопсия печени. Врач прежде всего должен стремиться исключить возможные причины, не имеющие отношения к функции печени, которые могли вызвать ее вторичную дисфункцию. Биопсию печени необходимо проводить пациентам только с ярко выраженным заболеванием печени, тем, которые не страдают гиперэдренокортицизмом, и тем, у которых наблюдается постоянное (более одного месяца) изменение содержания ALT или SAP на фоне хронического или прогрессирующего заболевания печени (рис. 9.5). Но не всегда удастся точно определить эти различия; следовательно, при взятии биопсии с помощью лапаротомии или лапароскопии необходимо исследовать брюшную полость и взять пробы других органов, если возникнет подозрение, что они тоже затронуты. Для диагностики диффузной инфильтрации печени и печеночного липидоза эффективно проведение аспирационной биопсии тонкой иглой и цитологическое исследование («Цветной препарат 5Е»).

Печеночная энцефалопатия

При печеночной энцефалопатии наблюдается ненормальное поведение, иногда проявляющееся при приеме пищи, хотя подобные нарушения могут быть также вызваны гипогликемией, первичным заболеванием центральной нервной системы

Таблица 9.6

Препараты, которые вызывают нарушения функции печени, сопровождающиеся повышением содержания аланинаминотрансферазы (ALT)

Ацетаминофен (<i>важное значение; особенно для кошек</i>)	Метоксифлуран
L-Аспарагиназа	Нитрофурантоин
Азатиоприн	Оксациллин
Барбитураты (<i>важное значение</i>)	Оксиметолон
Карпрофен	Фенобарбитал (<i>важное значение</i>)
Диазепам	Фенилбутазон
Эритромицин	Фенитоин
Глюкокортикоиды (<i>только у собак; важное значение</i>)	Примидон (<i>важное значение</i>)
Гризеофульвин	Хинидин
Галотан	Салицилаты
Ибупрофен	Салазосульфопиридин
Итраконазол	Сульфаниламидные препараты
Кетоконазол	Тетрациклин
Мебендазол	Тиацетарзамид (<i>важное значение</i>)
6-Меркаптопурин	Препараты, содержащие триметоприм и сульфаниламидные препараты
Метимазол	
Метотрексат	

Примеч.: Эти препараты не всегда вызывают заболевание печени. Если у пациента, получающего один из этих препаратов, отмечается повышение концентрации ALT, то, возможно, стоит отменить данный препарат и проверить концентрацию ALT через 2—4 недели. Препараты, которые чаще других повышают содержание ALT, идут с пометкой (*важное значение*). Другие препараты не настолько значимы, но все же могут вызвать серьезное заболевание печени. Практически любой из препаратов может вызвать повышение ALT у определенного пациента.

Таблица 9.7

Препараты, действие которых, как установлено или предполагается, вызывает холестаз или стимулирует печеночные ферменты, что приводит к увеличению содержания щелочной фосфатазы в сыворотке (SAP)

Анаболические стероиды/андрогены	Метотрексат
Аспарагиназа	Нитрофурантоин
Азатиоприн	Оксациллин
Барбитураты (<i>важное значение</i>)	Оксиметолон
Цефалоспорины	Фенобарбитал (<i>важное значение</i>)
Циклофосфамид	Фенотиазины
Диафенилсульфон	Фенилбутазон
Эритромицин	Фенитоин
Эстрогены	Примидон (<i>важное значение</i>)
Глюкокортикоиды (<i>важное значение только для собак</i>)	Прогестерон
Соли золота	Салицилаты
Гризеофульвин	Препараты серы
Галотан	Тестостерон
Ибупрофен	Тетрациклины
6-Меркаптопурин	Тиабендазол
Метимазол	Препараты, содержащие триметоприм и сульфаниламидные препараты
	Витамин А

Примеч.: Препараты, чаще всего вызывающие повышение содержания SAP, идут с пометкой «важное значение», остальные — менее значимы.

и энцефалией. По возможности, необходимо взять пробу крови на глюкозу во время приступа. Пациентам с изменением поведения, проходящей слепотой, припадками, комой или вагусными нарушениями центральной нервной системы необходимо проверить функцию печени. Энцефалопатия может сопровождать как врожденные (портосистемное шунтирование) заболевания печени, так и приобретенные, протекающие в тяжелой форме (цирроз). Можно провести стандартное биохимическое исследование, но также необходимо сделать тесты на функциональную способность печени, так как при этих заболеваниях может не отмечаться значительных изменений в содержании ALT, SAP, альбумина, азота мочевины крови, глюкозы или билирубина в сыворотке. Остаточные концентрации аммиака в плазме имеют значение только при их увеличении. Во время приступа печеночной энцефалопатии у пациента остаточная концентрация аммиака может находиться в норме или повышаться. Наиболее чувствительными и специфическими тестами при нарушении функции печени, сопровождающемся энцефалопатией, считается определение толерантности к аммиаку и выявление концентраций желчных кислот до и после приема пищи. Крайне редко причиной печеночной энцефалопатии и повышенного содержания аммиака без изменения концентрации ферментов или желчных кислот является врожденная недостаточность ферментов цикла мочевины. Для постановки диагноза необходим анализ проб, взятых при биопсии на ферменты цикла мочевины.

Желтуха

Желтуха выявляется при осмотре пациента или при лабораторном исследовании сыворотки или плазмы. Гипербилирубинемия всегда указывает на заболевание печени и желчных протоков или на нарушение гемопоэза (рис. 9.6).

Заболевания печени и нарушения кроветворения не всегда сопровождаются желтухой, а также эти заболевания могут возникать вторично при других нарушениях. Присутствие или отсутствие желтухи не является диагностическим или прогностическим признаком. Иногда при сепсисе, панкреатите и воспалении кишечника вторично развивается дисфункция печени, сопровождающаяся желтухой.

ОБЩИЙ БИЛИРУБИН СЫВОРОТКИ

Показания. Желтуха (выявленная при осмотре пациента или при исследовании негемолизированной сыворотки или плазмы), билирубинемия (любые количества у кошек или значительные количества у собак) или при подозрении на заболевание печени, не диагностируемое другими тестами. При концентрации билирубина в сыворотке выше 3–4

мг/дл отмечается заметная иктеричность склеры, а при концентрации выше 1,5–2,0 мг/дл — иктеричность плазмы. *Примечание:* у многих животных с заболеванием печени желтуха не отмечается. Определение сывороточного билирубина не является чувствительным тестом при заболеваниях печени.

Определение содержания прямого (связанного) билирубина или непрямого (несвязанного) билирубина не особенно эффективно, так как при гемолитических нарушениях, заболеваниях печени и желчевыводящих путей отмечаются непредсказуемые колебания в содержании каждой из фракций. Для определения причины гипербилирубинемии требуются другие тесты.

Лабораторные исследования. Содержание определяется в сыворотке или гепаринизированной плазме спектрофотометрическими методами и методами с использованием сухого реагента. Последние требуют разведения, если концентрация билирубина выше 7,5 мг/мл. Билирубин остается стабильным при хранении образца при температуре 4 °C в течение семи дней без воздействия солнечного света. Определение содержания билирубина в моче рассматривается в гл. 7.

Нормальный уровень содержания. Собаки: менее 1,0 мг/мл; кошки: менее 1,0 мг/мл.

Критический уровень содержания. Собаки: более 40 мг/мл (?) (ядерная желтуха); кошки: неизвестно.

Артефакты. Воздействие на пробу яркого солнечного света или света флуоресцентных ламп может снижать содержание билирубина на 50% ежедневно. («Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Препараты, которые могут повлиять на содержание билирубина в сыворотке. Снижение содержания билирубина может происходить под влиянием препаратов, активирующих печеночные ферменты (например, фенобарбитал), а повышение — при назначении препаратов, вызывающих гемолитическую анемию (табл. 9.8) или острый некроз печеночных клеток (табл. 9.6).

Причины, вызывающие гипобилирубинемия. Не существуют.

Причины, вызывающие гипербилирубинемия. Двумя основными причинами являются гемолитическая болезнь и заболевание печени и желчных путей (рис. 9.6). Каждому пациенту с желтухой для исключения гемолитической болезни необхо-

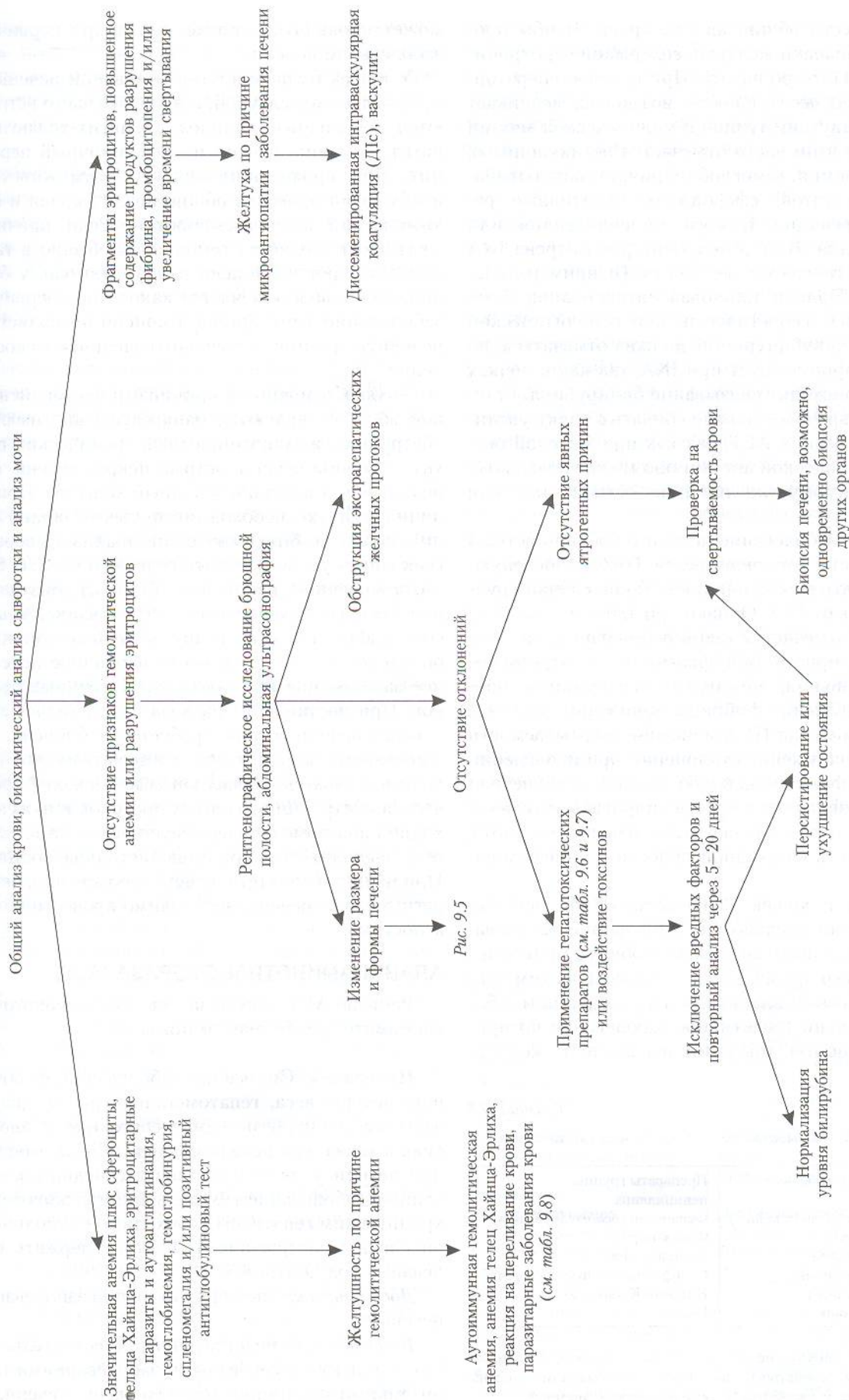


Рис. 9.6. Методы диагностики гипербилирубинемии у собак и кошек.

димо провести общий анализ крови. Чтобы проявились признаки желтухи, содержание эритроцитов должно быстро падать. При гиперрегенераторных анемиях желтушность, возможно, возникает по причине аутоиммунной гемолитической анемии (INA). При этом часто отмечается ретикулоцитоз, гемоглобинемия, гемоглобинурия, аутоагглютинация эритроцитов, сфероцитоз, позитивные результаты реакции Кумбса, спленомегалия или гепатомегалия. В гл. 3 подробно рассмотрена INA и другие регенераторные анемии (например, тельца Хайнца-Эрлиха, цинковая интоксикация, *Haemobartonella*). Теоретически, при гемолитической болезни билирубинемия не должна отмечаться, но она часто присутствует при INA, так как в почках у собак происходит связывание билирубина. Ветеринарного врача не должно сбивать с толку увеличение содержания ALT, так как при тяжелой острой гемолитической анемии оно может повышаться, по-видимому, по причине острой гипоксии печени.

Тяжелое заболевание печени (особенно острый некроз) часто сопровождается DIC и последующей гемолитической анемией. Такие случаи трудно отличить от INA. Однако при анемии из-за DIC обычно не отмечается такой регенерации, как при INA; также присутствие фрагментов эритроцитов, тромбоцитопения, повышение содержания продуктов разрушения фибрина, понижение содержания антитромбина III, понижение свертываемости крови и обнаружение отклонений при проведении тестов на функциональную способность печени обычно позволяют дифференцировать заболевания, как и в том случае, если отмечаются рвота, болезненность в брюшной полости и энцефалопатия.

У собак и кошек желтуха часто проявляется уже при относительно тяжелой форме заболевания печени; однако содержание общего билирубина в сыворотке не является прогностическим или диагностическим признаком. При вторичном заболевании печени (реактивное заболевание по причине септицемии, токсемии, воспаления) желтуха

может проявляться также, как и при первичном заболевании печени.

У кошек большинство заболеваний печени сопровождается желтухой, и наиболее часто встречаются печеночный липидоз, холангит-холангиогепатит, лимфома печени и инфекционный перитонит. При проявлении желтухи этим животным необходимо провести общий анализ крови и биохимический анализ сыворотки. Если причиной желтухи не является гемолиз, то обычно в таких случаях берется биопсия печени, так как у большинства кошек отмечается какое-либо первичное заболевание этого органа. Биопсия позволяет определить причину и назначить специфическое лечение.

У собак основными причинами негемолитической желтухи являются панкреатит, вызывающий обструкцию желчного протока, хронический гепатит, лимфома печени, острый некроз печени, цирроз печени и внутрипеченочный холестаз. При наличии желтухи необходимо провести общий анализ крови и биохимический анализ сыворотки (как минимум, определить содержание ALT, SAP, азота мочевины крови и альбумина). Визуализация (рентгенографическое исследование, ультрасонография или и то, и другое) используется для определения, имеет ли место первичное печеночное заболевание или обструкция желчных протоков. При постановке диагноза на первичное заболевание печени обычно требуется ее биопсия. При панкреатите хирургическое вмешательство необходимо только в случае, когда происходит хроническая обструкция желчных протоков и нужен обходной анастомоз общего желчного протока, который выполняется при холецистодуоденостомии. При наличии сопутствующего заболевания, не затрагивающего печень, необходимо провести его диагностику.

АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА (ALT)

Раньше ALT обозначалась как сывороточная глутаматпируват трансминаза.

Показания. Системные заболевания, включающие потерю веса, гепатомегалию, рвоту, диарею, желтуху, асцит, угнетенное состояние и анорексию; а также как показательный тест на заболевание печени у любого пациента с недиагностированным заболеванием. У большинства животных с хроническим гепатитом необходимо периодически определять содержание ALT, чтобы держать заболевание под контролем.

Достоинства: специфичность при заболеваниях печени.

Недостатки: недостаточная чувствительность (т.е. пациенты с серьезными заболеваниями печени, такими как цирроз или неоплазия печени, мо-

Таблица 9.8

Вещества, вызывающие гемолитическую анемию

Парацетамол (особенно у кошек)	Препараты группы пенициллина
Бензокаин (особенно у кошек)	Фенацетин (особенно у кошек)
Цефалоспорины	Феназопиридин
Диафенилсульфон	Фенилбутазон
Метиленовый синий	Сульфониамидные препараты
(особенно у кошек)	Витамин K ₃ (кошки)
Нитрофурантоин	Цинк

Примеч.: Эти вещества не всегда вызывают анемию, но они обладают таким свойством, по этому возможности должны быть отменены у пациентов с гемолитической анемией.

гут иметь нормальный уровень ALT) и невозможность постановки дифференциального диагноза между разными заболеваниями печени или при наличии вторичного заболевания, не затрагивающего печень.

Лабораторные исследования. Определение содержания в сыворотке (гепаринизированной плазме в отборных пробах) спектрофотометрическими методами и методами с использованием сухого реагента. ALT остается стабильной в плазме примерно в течение одного дня при 22 °С и до семи дней при 4 °С.

Нормальный уровень содержания. Активность фермента в сыворотке может сильно варьировать в разных лабораториях в зависимости от техники проведения исследования и от единиц измерения.

Критический уровень содержания. Несмотря на существующую корреляцию между ALT и степенью поражения печени, нет корреляции между ALT и функциональной способностью печени; таким образом, не существует критического уровня содержания фермента.

Артефакты («Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Препараты, которые могут повлиять на содержание ALT в сыворотке. Повышение ALT может происходить при приеме любого препарата, вызывающего поражение клеток печени (т.е. лекарственную гепатопатию). К этой категории относятся очень много препаратов, среди которых многие безопасны для большинства пациентов. В табл. 9.6 представлен список некоторых препаратов, вызывающих повышение ALT у людей, собак и кошек. Однако повышение фермента нельзя автоматически объяснять применением одного из этих препаратов. (Примеч.: У пациентов может отмечаться индивидуальная непереносимость практически любого препарата, вызывающего повышение ALT.)

Причины, вызывающие снижение ALT. Не имеют значения.

Причины, вызывающие повышение ALT. Причиной повышения ALT является поражение клеток печени (табл. 9.9).

В эритроцитах и в клетках поперечно-полосатой мускулатуры содержится небольшое количество ALT и при их разрушении может возникать относительно небольшое повышение сывороточной ALT (т.е. менее чем в два-три раза по сравнению с нормальным значением). У собак с мышеч-

ной дистрофией, однако, может отмечаться значительное повышение ALT.

В гепатоцитах содержится существенное количество ALT в цитозоле, и значительное повышение содержания ALT в сыворотке (т.е. в три и более раз по сравнению с нормальным значением) свидетельствует о выходе фермента из гепатоцитов, но это не всегда означает первичное или необратимое заболевание печени. При заболеваниях печени активность ALT может быть как в пределах нормы, так и значительно повышена. Степень повышения содержания ALT не коррелирует с тяжестью заболевания печени и не является прогностическим признаком, пока не будет поставлен точный диагноз. Период полураспада ALT составляет примерно один-два дня или меньше и обычно предполагается, что содержание ALT снижается в течение одной-двух недель после прекращения воздействия на печень активного повреждающего фактора. Считается, что уровень фермента остается повышенным, пока происходит регенерация печени.

При обнаружении повышенного содержания ALT в сыворотке необходимо рассмотреть многие факторы (рис. 9.7).

Если не обнаруживается каких-либо других признаков заболевания, повышенное содержание ALT указывает на необходимость периодического мониторинга, так как это может быть первый признак серьезного заболевания печени. Если обнаруживаются другие нарушения, характерные для заболевания печени, то диагностика проводится так же, как и для других пациентов с заболеванием

Таблица 9.9

Причины, вызывающие повышение содержания ALT в сыворотке

Собаки	Кошки
Паренхиматозные заболевания печени	Паренхиматозные заболевания печени
Холангит	Холангит
Холангиогепатит	Холангиогепатит
Цирроз	Инфекционный перитонит
Отложение меди	кошек
Злокачественная опухоль печени	Лимфома печени
Хронический гепатит	Цирроз
Токсическое воздействие на печень	Токсическое воздействие на печень
Травма	Травма
Другие нарушения	Другие нарушения
Гипоксия при анемии/шоке	Гипоксия при анемии/шоке
Ятрогенные причины (табл. 9.6)	Ятрогенные причины (табл. 9.6)

Примеч.: Практически при любом заболевании, затрагивающем печень, может повышаться ALT. Выше перечислены те нарушения, которые чаще всего вызывают значительное повышение. Однако любое из этих заболеваний может проходить с незначительным повышением или без повышения ALT.

Другие лабораторные тесты для оценки функции печени
(SAP, альбумин, азот мочевины крови, анализ мочи, общий анализ крови, желчные кислоты)

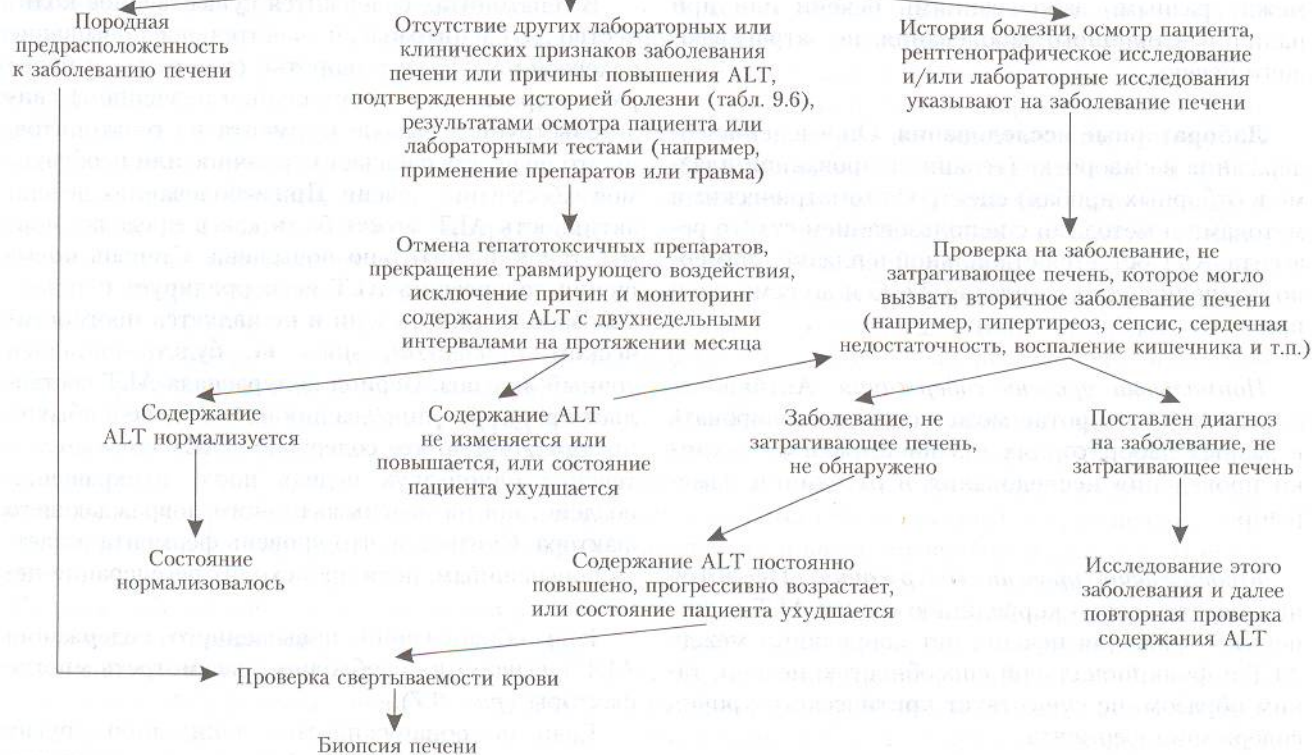


Рис. 9.7. Методы диагностики при повышенном содержании аланинаминотрансферазы (ALT) у собак и кошек.
SAP — щелочная фосфатаза сыворотки.

печени. К основным причинам, вызывающим повышение ALT сыворотки в три и более раз по сравнению с нормальными значениями, относятся гипоксия печени, пониженное кровоснабжение печени, спонтанное или хирургическое травматическое воздействие (т.е. если животное сбила машина или во время операции), хронический гепатит, цирроз, холангит-холангиогепатит, острая обструкция желчного протока, некроз печени, возникающий по любой причине, острый панкреатит, новообразование в печени, сепсис и применение некоторых препаратов. Сепсис, особенно септицемия и токсемия, могут вызвать вторичное повреждение гепатоцитов. То же самое возможно при воспалении брюшной полости. Так как поджелудочная железа расположена близко к печени, то воспалительные процессы в поджелудочной железе могут вызвать механическое повреждение печени. У доберман-пинчеров, бедлингтон терьеров и западных шотландских белых терьеров повышение ALT сыворотки характерно при таком нарушении, как отложение меди.

АСПАРТАТАМИНОТРАНСФЕРАЗА (AST)

Раньше AST обозначалась как сывороточная глютаматоксалоацетат трансминаза.

Показания. Такие же, как и для ALT.

Недостатки: этот показатель не так специфичен для печени, как ALT.

Лабораторные исследования. Такие же, как и для ALT.

Препараты, которые могут повлиять на содержание AST. Понижение AST может наблюдаться при лечении метронидазолом, а повышение — при применении гепатотоксических лекарственных препаратов (табл. 9.6).

Причины, вызывающие снижение AST. Отсутствуют.

Причины, вызывающие повышение AST. Так же, как и ALT, AST в значительных количествах содержится в гепатоцитах. Тогда как ALT находится в цитозоле, AST содержится в митохондриях. Повышение сывороточной ALT отражает повреждение клеточной мембраны и потерю фермента, тогда как повышение AST чаще указывает на более серьезные повреждения печени, так как разрушить митохондрии не так просто, как клеточную мембрану. Однако AST содержится в значительных количествах и во многих других тканях, включая мыш-

цы и эритроциты; следовательно, повышение этого фермента не так специфично для заболеваний печени, как повышение ALT. Физическая нагрузка и внутримышечные инъекции могут повысить содержание AST в сыворотке. К наиболее частым причинам ее повышения относятся заболевания печени, болезни мышечной ткани (воспаление или некроз) или гемолиз (спонтанный или как побочное явление). При повышенном содержании AST необходимо проверить, присутствует ли гемолиз путем определения гематокрита и оценки цвета плазмы/сыворотки в отцентрифугированной пробе крови. При отсутствии гемолиза следует определить содержание ALT в сыворотке для выяснения того, происходит ли повышение AST по причине заболевания печени (значительное повышение AST и ALT свидетельствует о том, что повышение AST происходит из-за заболевания печени).

ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА СЫВОРОТКИ (SAP)

Общие показания. Системные заболевания, включая потерю веса, гепатомегалию, рвоту, диарею, асцит, желтуху, угнетенное состояние или анорексию; а также как диагностический тест на заболевания печени и гиперандренокортицизм.

Достоинства: эффективно при проверке печени на незначительный холестаз.

Недостатки: на содержание влияют кортикостероиды, поражения костей и активность остеобластов у молодых растущих животных.

Лабораторные исследования. Содержание определяется в сыворотке или гепаринизированной плазме спектрофотометрическими методами. Была сделана попытка использовать свойство стабильности фермента при нагревании (55 °C) для дифференциации SAP, имеющей костное происхождение (чувствительной к нагреванию), и SAP, содержащейся в печени (устойчивой к нагреванию). Однако с помощью этого теста достаточно сложно получить воспроизводимые результаты. L-фенилаланин ингибирует SAP, повышение содержания которой происходит в результате применения стероидов. Тест может быть использован для определения того, вызвано ли повышение SAP кортикостероидами. Напротив, с помощью электрофореза в ацетате целлюлозы можно более точно разделить изоферменты. Диагностическая целесообразность определения процентного содержания стероидной фракции достаточно спорна, так как у большинства собак с заболеванием печени часто отмечается значительное содержание стероидов.

Нормальный уровень содержания. Может значительно варьировать при исследованиях, в разных лабораториях. Для растущих животных характерным является повышение активности SAP

(костного происхождения) практически в два раза по сравнению с половозрелыми животными.

Критический уровень содержания. Из-за отсутствия корреляции с функцией печени не существует критического уровня содержания щелочной фосфатазы.

Артефакты («Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Препараты, которые могут повысить содержание SAP. Любые препараты, стимулирующие печеночные ферменты или вызывающие холестаз (табл. 9.7), могут увеличить содержание SAP. У собак это обуславливают глюкокортикоиды, примидон и барбитураты, а другие препараты не имеют особого значения. Если глюкокортикоиды могут вызвать заметное повышение SAP у собак, то у кошек практически никогда не отмечается такого эффекта.

Причины, вызывающие снижение SAP. Не имеют значения.

Причины, вызывающие повышение SAP. Щелочная фосфатаза костного происхождения обычно увеличена (менее чем в три раза по сравнению с нормальными значениями) у собак в возрасте до шести-восьми месяцев. При заболевании костей (например, остеосаркома или остеомиелит) повышение SAP происходит редко, а если случается, то это обычно незначительно.

У собак и кошек повышение SAP интерпретируется по-разному (табл. 9.10).

У кошек более низкий уровень печеночно-клеточной SAP, которая быстро выводится почками. Следовательно, любое увеличение щелочной фосфатазы имеет большое значение и указывает на необходимость дополнительных исследований. Не у всех кошек с заболеванием печени отмечается повышенное содержание SAP. К основным причинам ее повышения у этих животных относятся печеночный липидоз, холангит-холангиогепатит, гипертиреоз и сахарный диабет. У кошек с печеночным липидозом повышение фосфатазы более специфично, чем повышение гаммаглутамилтранспептидазы; с гиперандренокортицизмом (спонтанным или ятрогенным) она не всегда повышена. При повышении SAP у кошек необходимо проверить содержание тиреоидина, сделать анализ мочи, определить содержание глюкозы в крови и ALT в сыворотке и, возможно, исследовать функциональную способность печени (т.е. тест на жирные кислоты). Если становится очевидным, что повышение фосфатазы вызвано заболеванием печени, необходимо определить, нужна ли биопсия печени (подраздел «Желчные кислоты»).

Основные причины повышения SAP более чем в три раза — заболевания печени и желчевыводящих протоков, гипердренокортицизм и лечение глюкокортикоидами и противосудорожными препаратами. Обычно при заболевании печени, сопровождающемся повышением щелочной фосфатазы, отмечается холестаз, однако это не означает наличие желтухи или значительной обструкции желчных протоков. Внутривнутрипеченочный холестаз из-за диффузного или очагового сдавления желчных канальцев может наблюдаться при многих гепатопатиях, даже при тех, которые возникают вторично к септицемии, токсемии и хронической сосудистой (водяночные изменения) гепатопатии по причине стресса. Острый некроз гепатоцитов может привести к

Таблица 9.10

Причины, вызывающие повышение содержания щелочной фосфатазы сыворотки (SAP)

Собаки	Кошки
Заболевания желчевыводящих путей	Заболевания желчевыводящих путей
Панкреатит	Такие же, как для собак
Опухоль желчевыводящих путей	
Холелитиаз	
Холестит	
Разрыв желчного пузыря	
Паренхиматозные заболевания печени	Паренхиматозные заболевания печени
Холангиогепатит	Холангиогепатит
Хронический гепатит	Печеночный липидоз
Нарушение отложения меди	Лимфома печени
Цирроз/фиброз	Инфекционный перитонит кошек
Опухоль печени	
Лимфома	
Гемангиосаркома	
Гепатоклеточная карцинома	
Метастатическая карцинома	
Токсический гепатит	
Афлатоксин	
Другие нарушения	Другие нарушения
Сахарный диабет	Сахарный диабет
Гипердренокортицизм	Гипертиреоз
Хроническая застойная гиперемия при правосторонней сердечной недостаточности	
Диафрагмальная грыжа	
Септицемия	
Эрлихиоз	
Растущие животные	
Остеомиелит*	
Ятрогенные факторы (табл. 9.7)	Ятрогенные факторы (табл. 9.7)

Примеч.: Практически при любом заболевании, затрагивающем печень, может наблюдаться повышение содержания SAP. Нарушения, приведенные в таблице, чаще всего вызывают ее значительное повышение. Вместе с тем при них может быть минимальное повышение SAP или нормальное содержание SAP.

* Редкая причина.

временному увеличению содержания SAP (обычно менее чем в пять раз по сравнению с нормальными значениями). При обструкции внепеченочных желчных протоков и активации ферментов эндогенными или экзогенными глюкокортикоидами или лекарственными препаратами может наблюдаться увеличение содержания SAP более чем в 10 раз по сравнению с нормальными значениями. Как и в отношении щелочной фосфатазы, повышение содержания SAP не коррелирует с тяжестью заболевания и не является прогностическим признаком.

При диагностике у собак сначала важно исключить такие факторы, как молодой возраст животного, лекарственные препараты и гипердренокортицизм, чтобы напрасно не проводить биопсию печени (рис. 9.8).

Гипердренокортицизм легко принять за первичное заболевание печени, так как при нем обычно отмечается гепатомегалия, полиурия-полидипсия, повышение содержания ALT, а также иногда желчных кислот в сыворотке. Если у пациента отсутствуют признаки печеночной недостаточности (т.е. желтушность, гепатоэнцефалопатия, гипогликемия, потеря веса, рвота, гипоальбуминемия, асцит, печень крайне малых размеров), то необходимо подтвердить гипердренокортицизм, проверив функцию надпочечников. Для подтверждения диагноза сосудистой гепатопатии у пациента с гипердренокортицизмом берется биопсия печени.

ГАММАГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗА (GGT)

Общие показания. Такие же, как для SAP. Считается, что у собак содержание SAP лучше отражает заболевания печени и желчных протоков, но для кошек при таких же болезнях, за исключением печеночного липидоза, более чувствительным и, возможно, более специфичным является содержание гаммаглутамилтранспептидазы (GGT). Следовательно, ее содержание чаще определяется у кошек, чем у собак. На содержание GGT меньшее влияние, чем на содержание SAP, оказывает вторичное заболевание печени или применение препаратов, обуславливающих стимулирующее действие на ферменты. Одновременное определение содержания щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы позволяет более точно диагностировать заболевание печени.

Лабораторные исследования. Содержание определяется в сыворотке, моче и в других жидкостях тела спектрофотометрическими методами. Гаммаглутамилтранспептидаза стабильна в сыворотке при температуре 4 °C как минимум в течение трех дней, а при температуре -20 °C — до одного года.

Нормальный уровень содержания и критический уровень содержания. Такие же, как для SAP.

Артефакты («Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях»).

Препараты, которые могут повлиять на содержание гаммаглутамилтранспептидазы. Такие же, как для SAP.

Причины, вызывающие снижение содержания гаммаглутамилтранспептидазы. Не имеют значения.

Причины, вызывающие повышение содержания гаммаглутамилтранспептидазы. Это те же причины, которые вызывают повышение содержания SAP, за исключением поражений костной ткани, когда не отмечается повышения содержания гаммаглутамилтранспептидазы. Повышение содержания GGT происходит при назначении глюкокор-

тикоидов и некоторых других препаратов, как и в отношении SAP. У кошек содержание гаммаглутамилтранспептидазы может повышаться сильнее, чем содержание SAP. Оно не увеличивается после острого печеночного некроза, как происходит с SAP (рис. 9.8); но повышение содержания обоих этих ферментов может указывать на панкреатит, вызывающий обструкцию желчных протоков.

Причины, вызывающие повышение содержания гаммаглутамилтранспептидазы в моче. Повышенное суточное выделение гаммаглутамилтранспептидазы с мочой может быть вызвано действием разных нефротоксинов (например, гентамицин).

ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗА (LDN)

Редкие показания. Недостатки: тест не специфичен. *Не рекомендуется* проводить этот тест.

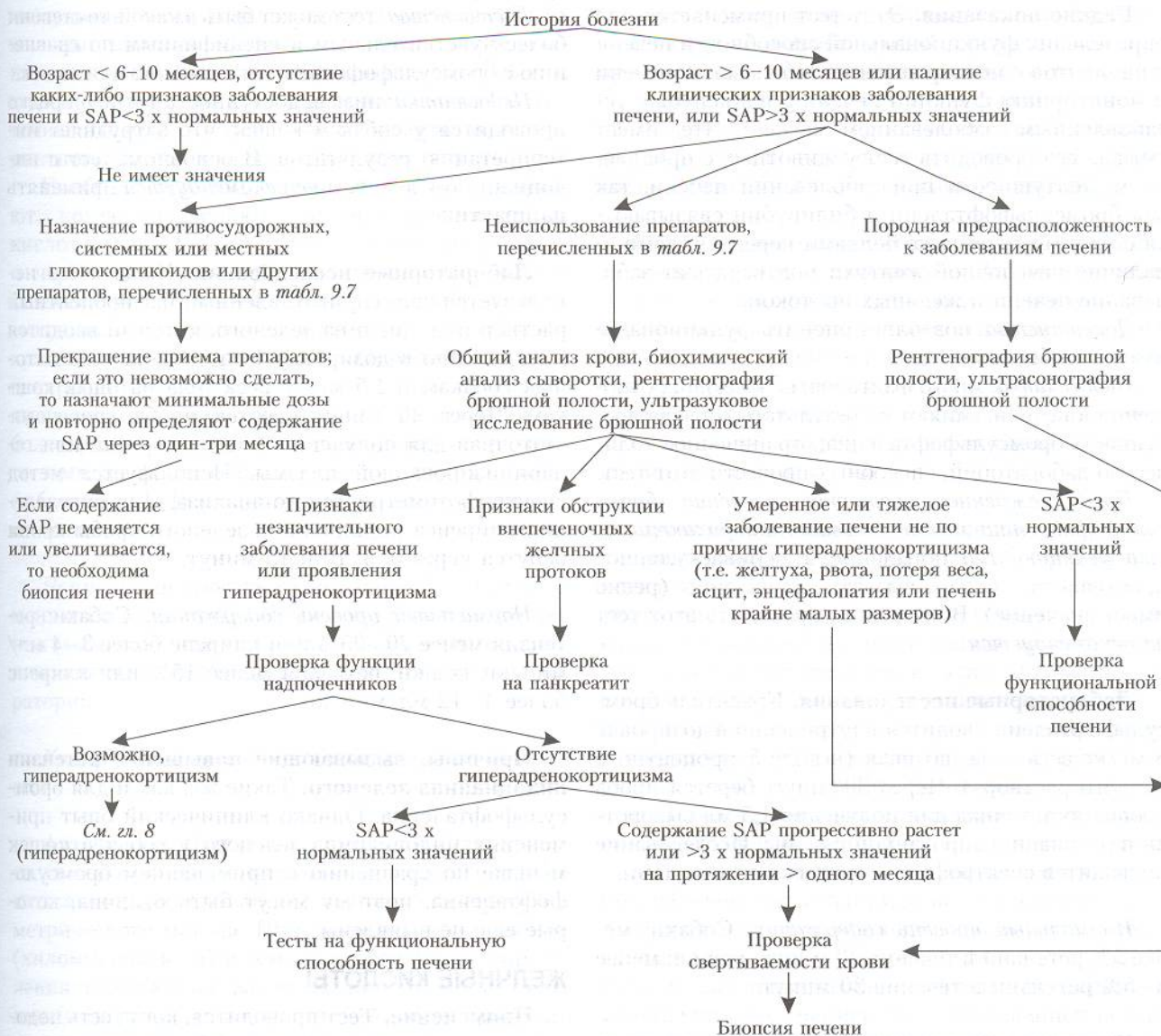


Рис. 9.8. Методы диагностики при повышении содержания щелочной фосфатазы сыворотки (SAP) у собак.

Лабораторные исследования. Определяется содержание в сыворотке, гепаринизированной плазме или цереброспинальной жидкости спектрофотометрическими методами исследования.

Нормальный уровень содержания и его критический уровень. Такие же, как для ALT и SAP.

Причины, вызывающие понижение LDN. Не имеют значения.

Причины, вызывающие повышение LDN. Этот фермент содержится в очень многих тканях, поэтому определение его содержания в сыворотке имеет сомнительную диагностическую ценность. Нередко отмечается как небольшое, так и значительное спонтанное повышение содержания LDN.

ТЕСТ РЕТЕНЗИИ БРОМСУЛЬФОФАЛЕИНА

Редкие показания. Этот тест применяется для определения функциональной способности печени у пациентов с подозрением на заболевание печени и мониторинга функции печени у пациентов с установленным заболеванием печени. Не имеет смысла его проводить тест у животных с проявлением желтушности при заболевании печени, так как бромсульфоталеин и билирубин связываются с одними и теми же белками-переносчиками, и наличие печеночной желтухи подтверждает заболевание печени и желчных протоков.

Достоинства: позволяет оценить функциональную способность печени.

Недостатки: много факторов, не имеющих отношения к печени, влияют на результаты; низкая доступность бромсульфоталеина; ограниченное количество лабораторий, способных провести этот тест.

Предупреждение: повторное введение бромсульфоталеина может вызвать анафилактическую реакцию. Его попадание в периваскулярное пространство может вызвать воспаление (редко имеет значение). В основном, проводить этот тест не рекомендуется.

Лабораторные исследования. Краситель бромсульфоталеин вводится внутривенно в дозировке 5 мг/кг веса тела натошак (в виде 5-процентного водного раствора). Через 30 минут берется проба крови, достаточная для получения 1,5 мл сыворотки или гепаринизированной плазмы. Исследование проводится спектрофотометрическими методами.

Нормальный уровень содержания. Собаки: менее 5% ретензии в течение 30 минут; кошки: менее 3—5% ретензии в течение 30 минут.

Причины, вызывающие повышение процента ретензии бромсульфоталеина. Ретензия бром-

сульфоталеина может быть повышена при печеночной недостаточности или пониженной перфузии печени. Плохая перфузия печени обычно возникает при снижении сердечного выброса (например, при сердечной недостаточности) или при сосудистых расстройствах (например, портосистемное шунтирование, печеночные артериовенозные соустья, блокировка воротной вены). При первичном или вторичном заболевании печени может отмечаться любой процент ретензии бромсульфоталеинового красителя (от нормального до значительно повышенного), и не существует определенной корреляции между тяжестью проявления клинических признаков и процентом ретензии бромсульфоталеина.

ИНДОЦИАНИН ЗЕЛЕНый

Редкие показания. Такие же, как и для бромсульфоталеина.

Достоинства: тест может быть в какой-то степени более чувствительным и специфичным по сравнению с бромсульфоталеином, особенно для кошек.

Недостатки: низкая доступность теста; он редко проводится у собак и кошек, что затрудняет интерпретацию результатов. В основном, тест с индоцианином зеленым не рекомендуется применять на практике.

Лабораторные исследования. Чаще всего используется свежеприготовленный 0,5-процентный раствор индоцианина зеленого, который вводится внутривенно в дозировке 1 мг/кг веса тела натошак собакам и 1,5 мг/кг веса тела натошак кошкам. Через 30 минут берется проба крови, достаточная для получения 1 мл сыворотки или гепаринизированной плазмы. Используется метод спектрофотометрического анализа. Для определения клиренса индоцианина зеленого пробы крови берутся через 0, 5, 10 и 15 минут.

Нормальный уровень содержания. Собаки: ретензия менее 20—25% или клиренс более 3—4 мл/мин/кг; кошки: ретензия менее 15% или клиренс более 4—12 мл/мин/кг.

Причины, вызывающие повышение ретензии индоцианина зеленого. Такие же, как и для бромсульфоталеина. Однако клинический опыт применения индоцианина зеленого у собак и кошек меньше по сравнению с применением бромсульфоталеина, поэтому могут быть отличия, которые еще не выявлены.

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

Применение. Тест проводится, когда есть подозрение на скрытое течение заболевания печени, происходит хроническая потеря веса, присутст-

вуют признаки нарушения центральной нервной системы, желтуха, гепатомегалия, а печень крайне малых размеров. Также для мониторинга функции печени у пациентов с установленным заболеванием печени. Этот тест осуществляется просто по сравнению с тестами с бромсульфоталеином, индоцианином зеленым и с аммиаком и обычно используется для выявления дисфункции печени.

Достоинства: простота проведения; мало факторов, не имеющих отношения к печени, оказывающих влияние на результаты.

Недостатки: невозможно точно дифференцировать разные заболевания печени.

Лабораторные исследования. Содержание желчных кислот определяется в сыворотке либо прямым ферментным методом, который устанавливает содержание общих сывороточных 3-альфа гидроксированных жирных кислот, либо радиоиммуноанализом, определяющим специфические желчные кислоты. Важно, чтобы для исследования использовались адаптированные для собак и кошек методы, так как некоторые из них не так точны. Невозможно сравнивать результаты ферментного метода и радиоиммуноанализа.

Наиболее информативный результат получают, когда определяют концентрации желчных кислот после 12 часов голодания до приема пищи и через два часа после ее приема. Собакам и кошкам надо дать консервированный корм с умеренным содержанием жиров, что вызовет сокращение желчного пузыря. Определение концентраций желчных кислот до и после приема пищи повышает чувствительность теста, делая его более результативным по сравнению с другими тестами на функциональную способность печени (с бромсульфоталеином, индоцианином зеленым и аммиаком).

Нормальный уровень содержания. Так как применяются различные методы и единицы измерения (мкмоль/л или мкг/мл), то нормальные значения определяются индивидуально в каждой лаборатории.

Критический уровень содержания. Не отмечается.

Артефакты. При очень повышенной активности сывороточной дегидрогеназы может потребоваться модифицированный вариант спектрофотометрического метода. При значительной липемии (хиломикронемии) и гемолизе результаты определения содержания желчных кислот могут быть ложно занижены, а при гипертриглицеридемии может отмечаться ложное повышение их концентрации при использовании спектрофотометрических

методов, чего не отмечается при применении радиоиммуноанализа. Этот тест не проводится у пациентов с желтухой.

Препараты и другие факторы, которые могут повлиять на концентрацию желчных кислот в сыворотке. Холестирамин понижает концентрацию желчных кислот в сыворотке, связывая их в просвете кишечника и мешая их реабсорбции. Резекция подвздошной кишки (основной области реабсорбции желчных кислот), тяжелые заболевания подвздошной кишки или холецистэктомия также могут стать причиной того, что содержание желчных кислот в сыворотке будет неточно отражать функциональную способность печени. При продолжительной анорексии (больше одного-двух дней) концентрация желчных кислот в сыворотке на голодный желудок может быть ниже, чем при нормальном питании пациента. При пониженной моторике кишечника результаты определения концентрации в пробе, взятой через два часа после приема пищи, могут не совсем верно отражать заболевание печени, поскольку за это время желчные кислоты еще не достигнут подвздошной кишки. При печеночной недостаточности не происходит снижения их концентрации в сыворотке.

Причины, вызывающие снижение содержания желчных кислот в сыворотке. Это может отмечаться при замедлении опустошения желудка, ускоренном перемещении пищи по кишечнику, нарушении всасывания и при резекции подвздошной кишки. При избыточном росте бактерий отмечается снижение общего содержания, но обычно предполагается, что концентрация свободных желчных кислот может повыситься.

Причины, вызывающие повышение содержания желчных кислот в сыворотке. Особенно это происходит при гепатоклеточном и холестатическом заболеваниях или при портосистемном шунтировании. Определение концентрации желчных кислот на голодный желудок и через два часа после приема пищи повышает чувствительность теста и делает его наиболее приемлемым из всех других исследований на функциональную способность печени. К тому же он прост в проведении и доступности. Определение содержания желчных кислот в сыворотке не дает какой-либо дополнительной информации у пациентов с проявлениями желтухи при заболевании печени или внепеченочных желчных протоков. Это хороший показательный тест, чтобы подтвердить заболевание печени и предпринять дальнейшие диагностические мероприятия. Однако не у всех пациентов с заболеванием печени повышается концентрация желчных кислот, и относительное ее повышение не является диагности-

ческим признаком типа заболевания или прогностическим признаком. Концентрация желчных кислот более 20 мкмоль/л в пробе, взятой натощак, или более 25 мкмоль/л в пробе, взятой после приема пищи, свидетельствует о серьезном заболевании печени или о портосистемном шунтировании и указывает на необходимость проведения дальнейших диагностических мероприятий и, возможно, взятие биопсии печени. Обычно их концентрация до и после приема пищи определяется одновременно; однако если содержание желчных кислот в пробе до приема пищи находится в пределах нормы, то необходимо его определить после приема пищи. Степень повышения или процентное отношение повышения концентрации желчных кислот в пробе натощак и после приема пищи не имеет специфической диагностической или прогностической ценности. У большинства животных, страдающих хроническим гепатитом, явным некрозом печени, холестазом и новообразованием в печени отмечаются отклонения в содержании этих ферментов. Вторичное заболевание печени, возникающее по причине нарушений, не затрагивающих печень, или при лечении глюкокортикоидами или противосудорожными препаратами, обычно не оказывает заметного влияния на концентрацию желчных кислот; однако в редких случаях наблюдается значительное увеличение их содержания.

Повышенное содержание желчных кислот — наиболее чувствительный биохимический показатель врожденных портосистемных шунтов. Практически у всех животных с врожденными портальными сосудистыми нарушениями их концентрация в сыворотке после приема пищи повышена и могут отмечаться крайне высокие показатели.

АММИАК И ТЕСТ ТОЛЕРАНТНОСТИ К АММИАКУ

Редкие показания. Такие же, как для желчных кислот (т.е. при необходимости проведения чувствительного теста на функциональную способность печени для подтверждения ее заболевания, если с помощью более простых тестов не удастся поставить диагноз).

Достоинства: хорошая чувствительность и специфичность.

Недостатки: определенные условия взятия проб и вероятность рвоты и нарушения функции центральной нервной системы при проведении теста толерантности к аммиаку.

Лабораторные исследования. Содержание определяется в крови, сыворотке, плазме (рекомендуется использовать гепаринизированную плазму), цереброспинальной жидкости или в моче ферментными методами, методами избирательных электродов, сухого реагента и абсорбции в смоле.

Для теста можно использовать как артериальную, так и венозную кровь. Ее необходимо собирать в охлажденную пробирку, которая после заполнения плотно закрывается, кладется обратно в холод и как можно быстрее доставляется в лабораторию. В это же время необходимо взять контрольную пробу, используя ту же технику. Тест проводится в течение 20 минут, в противном случае плазма должна быть заморожена до температуры -20°C , при которой концентрация аммиака остается стабильной как минимум в течение двух дней. Для проведения теста толерантности к аммиаку пробы для определения его содержания должны быть взяты до и через 30–45 минут после введения хлорида аммония в дозе 100 мг/кг веса тела. Хлорид аммония можно назначать orally в виде водного раствора в 20–50 мл воды, 5-процентного раствора, сухого порошка в желатиновых капсулах или ректально в виде 5-процентного раствора. Проще всего использовать желатиновые капсулы, оральное назначение которых реже всего приводит к рвоте или дефекации хлоридом аммония. *Предупреждение: назначение хлорида аммония пациентам с повышенным содержанием остаточного аммиака в крови может вызвать энцефалопатию. Не проводите этот тест пациентам с явным проявлением признаков энцефалопатии. Отсутствие очевидных признаков этого заболевания не является свидетельством нормальной концентрации аммиака в крови.*

Нормальный уровень содержания. Остаточный аммоний: собаки — 45–120 мкг/мл; кошки — 30–100 мкг/мл. Тест толерантности к аммиаку, содержание аммиака через 30 минут: собаки — минимальное отклонение от нормальных значений; кошки — отсутствие отклонения от нормальных значений.

Критический уровень содержания. Собаки: концентрация выше 1000 мкг/мл (имеется угроза печеночной энцефалопатии, хотя существует слабая корреляция между клиническими признаками энцефалопатии и концентрацией аммиака в плазме); кошки: данные отсутствуют.

Артефакты. Ложное повышение: застывание пробы крови, сильные физические нагрузки. («Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях».)

Препараты, которые могут повлиять на содержание аммиака. Понижение концентрации аммиака может быть вызвано воздействием кишечных антибиотиков (например, аминогликозидов), лактулозы, культур *Lactobacillus acidophilus*, применением клизм и димедрола. Повышение его концентрации возникает под действием вальпроевой

кислоты, аспарагиназы, наркотических препаратов, диуретиков, вызывающих гипокалиемию или алкалоз, при переизбытке, назначении солей аммония и при повышенном содержании белков в рационе (включая кровь при спонтанном желудочно-кишечном кровотечении).

Причины, вызывающие гипоаммониемию. Не имеют значения.

Причины, вызывающие гипераммониемию. Нарушения цикла мочевины (крайне редко) и печеночная недостаточность (особенно врожденное или приобретенное портосистемное шунтирование). Тест на остаточную концентрацию аммиака в сыворотке, возможно, менее чувствителен в определении дисфункции печени, чем тест на содержание желчных кислот натошак. Однако тест толерантности к аммиаку обладает такой же чувствительностью в диагностике портосистемного шунтирования, как и тест на содержание желчных кислот в пробах, взятых натошак и после приема пищи. При значительном повышении концентрации аммиака в крови натошак необходимость определения толерантности к аммиаку отсутствует. Клинические признаки не полностью коррелируют с концентрацией аммиака в крови. Отклонения от нормы, выявленные у пациента с заболеванием печени при проведении теста толерантности к аммиаку или при определении остаточного аммиака, обычно свидетельствуют о необходимости взятия биопсии печени или портографии. Редко увеличение содержания аммиака в плазме происходит из-за обструкции мочевыводящих путей, особенно при осложнениях бактериальными инфекциями, продуцирующими уреазу.

ХОЛЕСТЕРИН

См. гл. 8.

ПОТЕРЯ ВЕСА ИЛИ АНОРЕКСИЯ НЕУСТАНОВЛЕННОГО ГЕНЕЗА

Потеря веса происходит по многим причинам (табл. 9.11).

Сначала необходимо определить сопутствующие нарушения с минимальными потенциально возможными причинами (регургитация, рвота, диарея, желтушность). Если у пациента нормальный аппетит и он начал терять в весе, нужно ставить дифференциальный диагноз на заболевание кишечника, нарушение пищеварения, повышение потребности в калориях (например, при гипертиреозе, лактации) или на повышение потерь калорий (например, при сахарном диабете). Если не обнаруживается каких-либо очевидных нарушений, кроме потери веса или анорексии, необходимо провести системное обследование (рис. 9.9).

Таблица 9.11

Основные причины, вызывающие потерю веса у собак и кошек

Низкокалорийная пища или отсутствие питания
Невозможность или отказ от приема пищи
Дисфагия
Повреждения ротовой полости
Анорексия по любой причине
Регургитация
Заболевание гортани или пищевода
Рвота (см. табл. 9.2)
Нарушение пищеварения
Нарушение внешней секреции поджелудочной железы (не всегда сопровождается диареей)
Недостаточность солей желчных кислот (?)
Недостаточность лактазы (?)
Синдром мальабсорбции в кишечнике
(Не всегда сопровождается диареей)
Недостаточная ассимиляция
Печеночная недостаточность
Сердечная недостаточность
Сахарный диабет
Уремия
Синдром кахексии при раке
Гипоадренкортицизм
Избыточная потребность или потери калорий
Гипертиреоз
Избыточная потребность в калориях из-за условий окружающей среды
Период лактации
Мышечное истощение
Миопатия
Невропатия

Сначала необходимо выявить как можно больше причин из анамнеза и осмотра пациента (недостаточное питание, низкокалорийная пища, невозможность приема пищи, регургитация, рвота и диарея). Далее проводится обширное клиникопатологическое исследование. В качестве дополнительных методов осмотра пациента делается рентгенография грудной и брюшной полостей. Рентгенография грудной полости может иметь очень большое диагностическое значение, даже если у пациента отсутствует кашель или посторонние шумы в легких. Особенно желательно провести абдоминальную ультрасонографию. Если не обнаруживается отклонений в лабораторных и рентгенографических исследованиях или результаты их не убедительны, то можно провести повторные исследования через одну-три недели в зависимости от самочувствия пациента либо дополнительно сделать функциональные тесты, биопсию или и то, и другое. Такие тесты могут быть необходимы при некоторых заболеваниях печени и надпочечников. Нужно отметить, что при тяжелых заболеваниях желудочно-кишечного тракта анорексия или значительная потеря веса могут не сопровождаться рвотой или диареей.

Пациентам со значительной потерей веса неустановленного генеза рекомендуется провести гастродуоденоскопии-илеоскопии и биопсии. В отдельных случаях при новообразованиях в желудке может отмечаться только анорексия и потеря

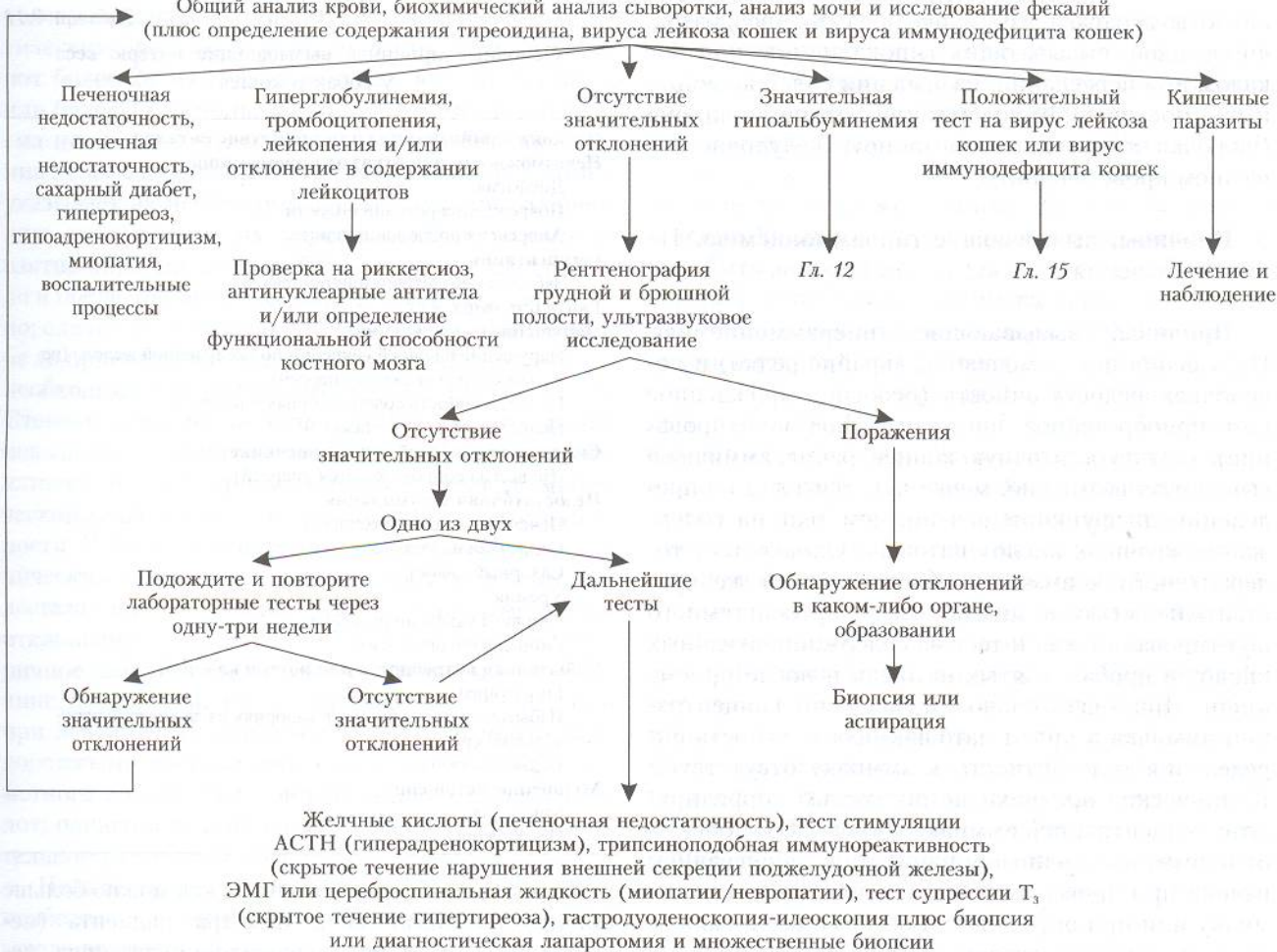


Рис. 9.9. Методы диагностики при хронической потере веса у собак и кошек при отсутствии каких-либо других нарушений в анамнезе или при осмотре, а животное не получает достаточного количества калорий (табл. 9.11).

АСТН — адренокортикотропный гормон; ЭМГ — электромиограмма.

веса. При отсутствии оборудования для эндоскопии можно провести диагностическую лапаротомию. При хирургическом вмешательстве рекомендуется взятие биопсии желудка, двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок, средостенных лимфатических узлов, печени и селезенки, несмотря на нормальный вид этих органов. У кошек также следует взять биопсию поджелудочной железы.

Особенно трудно поддается диагностике синдром кахексии при раке. Это плохо проявляющийся, многогранный синдром, который может сопровождаться потерей вкуса, синдромом мальабсорбции, повышением уровня метаболизма, обуславливающий энергетическое истощение и другие признаки. Практически все опухоли могут сопровождаться раковой кахексией при отсутствии каких-либо характерных лабораторных отклонений. Раковая опухоль бывает больших или малых размеров, локальной или диффузной; наиболее распространены лимфомы и карциномы.

Определить причину анорексии неустановленного генеза при отсутствии каких-либо других на-

рушений так же трудно, как и установить причину потери веса. Для этого используются такие же методы диагностики, как и при хронической потере веса (рис. 9.9 и табл. 9.12).

Анорексию можно подразделить на три категории: псевдоанорексию, связанную с невозможностью приема пищи (заболевания ротовой полости, гортани или пищевода), первичную (редко), связанную с первичным нарушением центральной нервной системы, и вторичную (чаще всего), возникающую в результате другого системного или метаболического заболевания.

Если необходимо, можно назначить курс лечения при подозрении на определенное заболевание у пациента, которому не удастся поставить точный диагноз. Однако крайне важно, чтобы курс лечения был эффективным при наличии предполагаемого заболевания. Если данное лечение не приносит должного эффекта, это заболевание можно исключить и применить какое-либо другое лечение. Для этого убедитесь, что была выбрана правильная дозировка и продолжительность лечения. Не

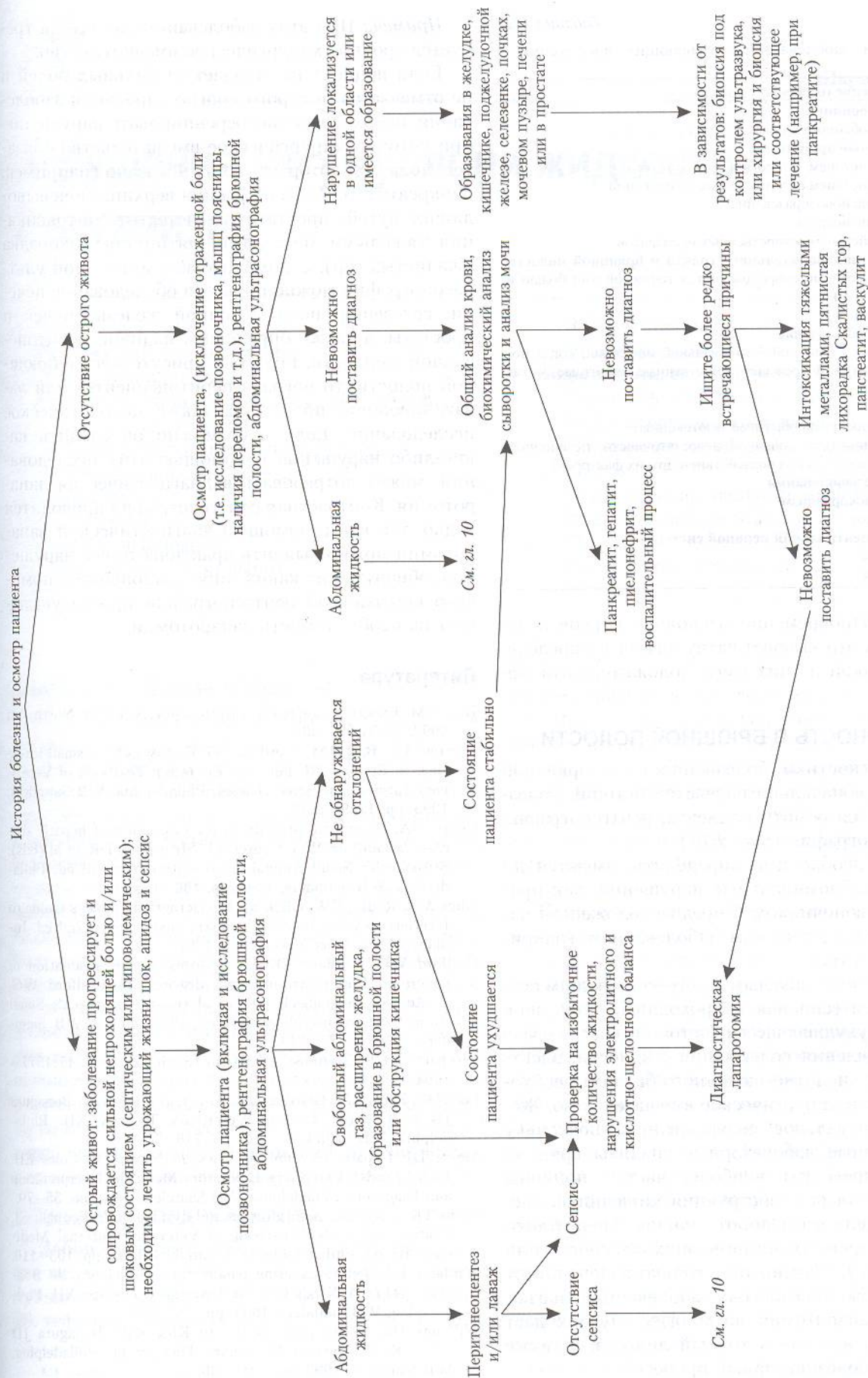


Рис. 9.10. Методы диагностики при болезненности брюшной полости у собак и кошек.

Категории заболеваний, вызывающих анорексию

Психологические (особенно у кошек)

Отсутствие обоняния

Дисфагия (особенно если имеется болезненность)

Воспалительные процессы

Под воздействием этиологического фактора

Под воздействием аутоиммунных заболеваний

По причине новообразования

По причине некроза

Под воздействием лекарственных препаратов

Заболевания пищеварительного тракта и брюшной полости (особенно те, которые сопровождаются тошнотой или болью в брюшной полости)

Новообразования

Само новообразование

По причине вторичной бактериальной инфекции, когда новообразование повреждает естественные защитные механизмы

Токсины

Экзотоксины (разнообразные экзотоксины)

Эндотоксины (при почечной недостаточности, печеночной недостаточности и под воздействием других факторов)

Эндокринные заболевания

Гипоадренкортицизм

Гипертиреоз

Заболевания центральной нервной системы

Первичные

Вторичные

проводите одновременно несколько курсов лечения, так как это вызовет затруднения в определении того, какой из них имел положительный эффект.

БОЛЕЗНЕННОСТЬ В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Для диагностики болезненности в брюшной полости первоначально изучается история болезни, проводится осмотр пациента, рентгенография и ультрасонография (рис. 9.10).

Сначала необходимо определить, имеются ли такие экстраабдоминальные нарушения, как проблемы с позвоночником и предрасположен ли пациент к нехирургическим заболеваниям (например, панкреатиту).

У пациентов с тяжелым, прогрессирующим острым животом (сильная непроходящая боль, шок или ступор, ухудшающееся состояние) часто сразу после определения содержания жидкости, электролитного и кислотно-щелочного баланса необходимо провести хирургическое вмешательство. Желательно визуальное исследование, поскольку многочисленные лабораторные анализы вряд ли позволят определить наиболее частые причины острого живота (т.е. обструкция кишечника, расширение желудка/заворот кишок, перитонит, ишемия внутренних органов, опухоль, сепсис или кровотечение), обычно они только задерживают хирургическую диагностику заболевания. Диагностическая лапаротомия во многих случаях дает возможность поставить точный диагноз, а также прекращает болезнетворный процесс.

Примеч. При этих заболеваниях не всегда требуется срочное хирургическое вмешательство.

Если пациент не страдает от сильных болей и не отмечается быстрого прогрессирования заболевания, необходимо дифференцировать нарушения, при которых хирургическое вмешательство обязательно, а при которых оно не показано (например, панкреатит, гепатит, инфекция верхних мочевыводящих путей, простатит, панстеатит, интоксикация тяжелыми металлами, пятнистая лихорадка Скалистых гор). С помощью абдоминальной ультрасонографии можно провести обследование печени, селезенки, поджелудочной железы, почек и простаты, а также определить наличие перитонеальной жидкости. Если она присутствует в брюшной полости, то показан перитонеоцентез или лаваж брюшной полости, а также цитологическое исследование. Если невозможно определить какие-либо нарушения с помощью этих исследований, может потребоваться диагностическая лапаротомия. Контрастная рентгенография проводится редко, так как с помощью диагностической лапаротомии можно выявить практически все нарушения, обнаружение каких-либо отклонений с помощью контрастной рентгенографии просто указывает на необходимость лапаротомии.

Литература

- Batt RM: Exocrine pancreatic Insufficiency. *Vet Clin North Am* 1992; 23(3):595–608.
- Burrows CF, Batt RM, Sherding RG: Diseases of the small intestine. In Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 1169–1232.
- Center SA: Diagnostic procedures for evaluation of hepatic disease. In Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al (eds): *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 130–188.
- Glick MR, Ryder KW, Glick SJ: Interferographs: User's Guide to Interferences in Clinical Chemistry Instruments. 2nd ed. Indianapolis, Science Enterprises, 1991.
- Guilford WG, Williams DA: Procedures for the evaluation of pancreatic and gastrointestinal diseases. In Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al (eds): *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 77–113.
- Kirkpatrick CE: Giardiasis. *Vet Clin North Am* 1987; 17:1377–1404.
- Leib MS, Zajac AM: Giardia: Diagnosis and therapy. In Bonagura JD (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 716–719.
- Meyer DJ: Hepatic test abnormalities. In Meyer DJ, Coles EH, Rich LJ (eds): *Veterinary Laboratory Medicine: Interpretation and Diagnosis*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp. 55–70.
- Tarns TR: Vomiting, regurgitation and dysphagia. In Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 103–110.
- Williams DA: Feline exocrine pancreatic insufficiency. In Bonagura JD (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 732–735.
- Williams DA: Acute pancreatitis. In Kirk RW, Bonagura JD (eds): *Kirk's Current Veterinary Therapy 11*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp. 631–639.

Нарушения аккумуляции жидкости в организме

- **Диагностические подходы**
- **Техники забора жидкости**
- **Характер жидкости**
- **Характеристика различных видов выпота**

Чистые трансудаты
Модифицированные трансудаты
Геморрагический выпот
Экссудаты
Желчный выпот
Хилезный выпот
Псевдохилезный выпот

Злокачественный выпот

Эозинофильный выпот

- **Виды выпота, специфические для полостей тела**

Виды абдоминального выпота

Виды плеврального выпота

Образование выпота одновременно в двух полостях

Виды перикардального выпота

Виды суставного выпота

Отек

Виды мошоночного выпота

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Термин «выпот» обозначает патологическую аккумуляцию жидкости в «потенциальном» или «третьем» пространстве за пределами сосудов или лимфатических протоков и висцеральных структур. Выпот часто может быть обнаружен при осмотре пациента. Путем определения тургора кожи, толщины губных складок, конъюнктивы и соединительной ткани век можно диагностировать анасарку (отечность всего тела). Однако выпот в брюшной полости не всегда выявляется с помощью пальпации (баллотирование волны жидкости имеет низкую прогностическую ценность). Обычно небольшое содержание жидкости в брюшной полости не обнаруживается при осмотре. Некоторые виды выпота достаточно трудно выявить без использования таких диагностических методов, как рентгенография или ультразвукография. Практически во всех случаях исследование жидкости, образующей выпот, является решающим в ее классификации и определении причины, вызвавшей выпот.

ТЕХНИКИ ЗАБОРА ЖИДКОСТИ

Забор жидкости. Область пункции готовится так же, как для асептической хирургии. Рекомендуется использовать одноразовую* иглу № 23—20, тefлоновый катетер или катетер-бабочку. Для

анализа обычно необходимо от 3 до 5 мл жидкости. При взятии пробы под контролем ультразвукового исследования необходимо предупредить попадание в пробу геля, используемого для проведения ультразвукового исследования, поскольку это может привести к артефактам (например, появляются голубые пятна в препаратах, окрашенных красителем Дифф-Квика или Райта-Гимзы).

Перитонеоцентез. Перед его проведением у животного проводится пальпация брюшной полости во избежание травмирования висцеральных органов; опустошается мочевого пузыря, особенно при использовании катетера № 14. Пациентам с большим увеличением размеров брюшной полости и напряжением брюшной стенки пункция делается латерально (вентральная пункция по срединной линии может вызвать персистирующую серому). При подозрении на септический перитонит, не подтвержденный перитонеоцентезом, пункция проводится в четырех квадратах. При возникновении затруднений с забором жидкости пункцию можно проводить под контролем ультразвукового исследования. Обычно используется одноразовая игла № 22—20 или тefлоновый катетер, который присоединяется к расширенной трубке (это помогает избежать ранения внутренних органов, если животное сделает резкое движение), а также применяется катетер-бабочка. Если возникают

* 1 дюйм равен 2,54 см.

рудности с забором пробы выпота, то проводится пункция брюшной полости тefлоновым катетером №14 и через его просвет вводится полипропиленовый слeпозаканчивающийся катeтер Том-кэта. Тefлоновый катeтер обeспeчивает «стерильное расширение», через которое может быть проведен полипропиленовый катeтер Том-кэта при изменении положения пациента.

Лаваж брюшной полости. Теплый физиологический раствор в дозе 20 мл/кг вводится в брюшную полость через расширяющую трубку и тefлоновый катeтер в течение 5–10 минут. Брюшная полость массируется или животному дают возможность подвигаться в течение нескольких минут, чтобы этот раствор смешался с жидкостью, заключенной в карманах сальника и в желобах

Таблица 10.1

Предположительные критерии для интерпретации выпота брюшной полости*, полученного при лаваже

Помутнение	Отсутствие заболевания или ранения брюшной полости Ятрогенные факторы или кровотечение <i>Хронический выпот:</i> серозно-геморрагический Активное кровотечение: требуется определение относительного изменения гематокрита Через жидкость нечетко виден печатный текст: необходимо цитологическое исследование Слабое кровотечение Значительное кровотечение Здоровые собаки Слабое или умеренное воспаление Возможно, перитонит: необходимо цитологическое исследование
Прозрачная	
Примеси крови	
При повторном центезе повышается содержание крови	
Мутная	
Гематокрит: <5% >10%	
Лейкоциты: <500/мкл >1000/мкл >2000/мкл	
Ферменты поджелудочной железы Липаза или амилаза	
Общий билирубин	
Креатинин	
Растительные волокна	
Смешанная бактериальная флора	<i>Если > чем в сыворотке:</i> воспаление поджелудочной железы, наличие повреждений, некроза <i>Если > чем в сыворотке:</i> разлитие желчи или повреждение кишечника <i>Если > чем в сыворотке:</i> повреждение мочевыводящих путей, разлитие мочи Повреждение кишечника или проба содержимого кишечника Повреждение кишечника, вскрытый абсцесс или проба содержимого кишечника

Слабое кровотечение
Значительное кровотечение
Здоровые собаки
Слабое или умеренное воспаление
Возможно, перитонит: необходимо цитологическое исследование

Если > чем в сыворотке: воспаление поджелудочной железы, наличие повреждений, некроза
Если > чем в сыворотке: развитие желчи или повреждение кишечника
Если > чем в сыворотке: повреждение мочевыводящих путей, разлитие мочи
Повреждение кишечника или проба содержимого кишечника
Повреждение кишечника, вскрытый абсцесс или проба содержимого кишечника

брюшной полости. Далее жидкость аспирируется и исследуется. У собак в норме содержание лейкоцитов составляет менее 500 лейкоцитов/мкл. После недавней травмы брюшной полости или операции может отмечаться незначительный лейкоцитоз. В табл. 10.1 перечислены диагностические критерии интерпретации состава абдоминальной жидкости.

К возможным последствиям лаважа относятся ятрогенное повреждение или бактериальное заражение. Разведение собранной для анализа жидкости может привести к неверной постановке диагноза.

Торакоцентез. Обычно проводится в седьмом или восьмом межреберном пространстве на уровне реберно-хрящевого соединения; однако с помощью предварительного визуального исследования можно точнее определить оптимальную область взятия пробы. Делается прокол иглой посередине межреберного пространства как можно дальше от каудального реберного края, где локализованы нервы и сосуды. Лучше всего забирать пробу, когда животное находится в стоячем или в лежачем положении на груди. Рекомендуется использовать одноразовую иглу № 18 или катетер-бабочку №20, соединенный с трехканальным краном, и 20–35 мл шприц. На первых этапах введения иглы в шприце поддерживается отрицательное давление для того, чтобы сразу аспирировать выпот и таким образом избежать нежелательного прокола легких или ранения иглой.

Пункция перикарда. Катетер проводится в области пятого или шестого межреберного пространства (т. е. около кардиальной вырезки между долями легких). Используется инъекция местного анестетика до уровня плевры. Применяется 4–6-дюймовый надигольный тefлоновый катетер № 12–16 с двумя или тремя дополнительными отверстиями, которые вырезаются с боковых сторон с соблюдением правил асептики. Для собак средних и крупных пород также подходят расширяющая трубка и трехканальный кран. Место прокола подготавливается как для хирургических процедур и делается небольшой надрез для облегчения продвижения катетера через кожу. Во время проведения катетера снимается ЭКГ; касание катетером миокарда вызывает экстрасистолы. Для прокола перикарда может потребоваться очень острая игла. Катетер проводится по игле в перикардальный мешок и игла вынимается. Если выделяется жидкость с примесями крови, необходимо срочно определить гематокрит этой жидкости, содержание тромбоцитов, общую концентрацию твердых веществ, цвет супернатанта, активированное время свертывания и сравнить эти результаты с параметрами периферической крови. Подобное сравнение позволит из-

* После введения физиологического раствора в дозировке 20 мл/кг и смешивания его с жидкостью, содержащейся в брюшной полости.

Характеристика некоторых видов выпота

	Транссудаты			Экссудаты		Желчный выпот	Хилезный выпот
	Чистый транссудат	Модифици- рованный транссудат	Геморра- гический выпот	Асептический экссудат	Септический экссудат		
Цвет	Бесцветный Водянистый	Серозный Серозно- геморраги- ческий	Кровяной	Серозно- геморрагиче- ский	Гнойный, кремообраз- ный, серозно- геморрагиче- ский	Коричневый/ зеленый Темно-жел- тый/зеленый	Молочный/ белый/розовый Опалесцирую- щий
Прозрач- ность	Прозрачный	Прозрачный или с неболь- шим помут- нением	Мутный	Мутный	Мутный/ хлопьевидный	Непрозрачный	Непрозрачный
Общее со- держание твердых структур (г/мл)	<2,5	2,5–5,0	>3,0	>3,0	>3,0	>3,0	>2,5
Удельный вес	<1.017	1.017–1.025	>1.025	>1.025	>1.025	>1.025	>1.018
Ядерные клетки/мкл	<1000	500–10 000	>1000	>5000	>5000	>5000	Разные значения
Разные клетки	Мононукле- арные клетки (мезотели- альные клет- ки, лимфо- циты, мак- рофаги)	Мезоте- лиальные клетки Макрофаги Нейтрофилы (недегенера- тивные) Эритроциты (мало) Лимфоциты	Аналогично содержанию в крови (раз- ные, недеге- неративные) Лимфоциты (мало) Макрофаги (эритрофа- гоцитоз)	Нейтрофилы (недегенера- тивные) Макрофаги (фагоцити- рованные остатки) Эритроциты (разные) Мезотелиаль- ные клетки (больше при хроническом заболевании) ± неопласти- ческие клетки	Нейтрофилы (разрушенные, фагоцитиро- ванные бакте- рии) Макрофаги (фагоцитиро- ванные бакте- рии) Мезотелиаль- ные клетки (разные) Эритроциты (разные)	Нейтрофилы (преобладают в острой ста- дии) Макрофаги (фагоцитиро- ванные и сво- бодные кри- сталлы били- рубина: кори- чневые грану- лы) Лимфоциты (мало)	Лимфоциты (преобладают на ранних стадиях) Нейтрофилы (больше при хроническом течении) Мезотелиальные клетки (разные)
Бактерии	Нет	Нет	Нет	Нет	Могут быть	±	Редко
Жиры	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Много тригли- церидов (в жид- кости > в сыво- ротке) Холестерин (в жидкости < в сыворотке) Окрашиваются суданом III или масляным крас- ным O

бежать случайного удаления больших объемов внутрикардиальной крови.

Забор пробы выпота при отеке. Игла 22–25 раз-
мера аккуратно вводится в пораженные ткани.
Жидкость часто выделяется самостоятельно под
давлением отечных тканей, но иногда можно при-
менить легкий массаж или аспирацию.

ХАРАКТЕР ЖИДКОСТИ

Исследование жидкости. Чтобы определить
тип выпота и провести необходимые дополнитель-
ные исследования (например, посев культуры),
собранный жидкость должна быть как можно быс-

трее исследована. Для цитологического и биохимического анализов используются определенные порции жидкости объемом от 3 до 5 мл, которые должны храниться в пробирке с этилендиаминтетрауксусной кислотой и в стерильной пробирке, соответственно. Отдельная проба для посева культуры должна храниться в стерильной пробирке, в емкости, содержащей среду для транспортировки пробы или среду с бульонной культурой. Если удалось собрать только несколько капель жидкости, то приоритетным является цитологическое исследование. Материал для посева можно брать из просвета иглы с помощью тонкой культуретты или можно омыть иглу и шприц в бульонной куль-

(обычно $\geq 2,5$ г/мл), удельным весом менее 1.017 и умеренным содержанием клеточных элементов. Обычно в большом количестве представлены мезотелиальные клетки, а содержание других клеточных элементов широко варьирует.

Геморрагический выпот

Геморрагический выпот имеет внешнее сходство с кровью, можно определить гематокрит такого выпота; общее содержание твердых структур составляет более 3,0 г/мл. При хронической форме супернатант указывает на наличие гемолиза или ксантохромии, при цитологическом исследовании выявляется эритрофагоцитоз, сидероциты и отсутствие тромбоцитов. Такой выпот не обладает свертывающей способностью. Тромбоциты обнаруживаются только в том случае, если примерно в течение одного часа до взятия пробы отмечалось кровотечение. При остром или ятрогенном кровотечении не отмечается эритрофагоцитоза или наличия сидероцитов, супернатант прозрачный и присутствуют тромбоциты.

Экссудаты

Экссудаты характеризуются высоким общим содержанием твердых структур ($>3,0$ г/мл), высоким удельным весом (>1.025) и более высоким содержанием клеточных элементов с преобладанием нейтрофилов и макрофагов ($>5\ 000$ клеток/мкл). Такой экссудат может быть как септическим, так и асептическим. Причинами могут быть воспалительные, некротические, инфекционные или злокачественные процессы. Необходимо брать посев экссудата как на аэробную инфекцию, так и на анаэробную. Цитологическое исследование для определения, является ли выпот экссудатом, должно быть проведено как можно скорее, чтобы выявить необходимость посева культуры.

Желчный выпот

Желчный выпот обычно локализуется в брюшной полости и содержит внутриклеточные и внеклеточные кристаллы билирубина (коричневые гранулы). Часто отмечается большое содержание нейтрофилов, среди которых преобладают сегментированные, а также реактивные мезотелиальные клетки. Могут присутствовать бактерии. Для диагностики сравнивается концентрация билирубина в выпоте и в периферической крови (последняя будет выше).

Хилезный выпот

Хилезный выпот характеризуется умеренным общим содержанием твердых структур ($>2,5$ г/мл), умеренным удельным весом (>1.018), высоким содержанием нейтрофилов, лимфоцитов или и тех и других, а также концентрацией триглицеридов,

превышающей концентрацию триглицеридов в периферической крови. Отношение количества триглицеридов в жидкости к количеству в сыворотке превышает 2–3:1, а преимущественно превышает 10:1. Концентрация холестерина в выпоте обычно меньше, чем в периферической крови. При центрифугировании хилезный выпот имеет молочный или опалесцирующий супернатант. При замораживании пробы плавучий слой хиломикронов, богатый триглицеридами, собирается на поверхности пробы. Для проведения качественного теста на высокое содержание триглицеридов выпот необходимо выдержать в термостате, предварительно добавив к нему одну-две капли однонормального раствора гидроксида натрия и равного объема эфира. Растворимые в эфире триглицериды поднимаются на поверхность пробирки в виде белой кромки. Можно воспользоваться и другим способом, когда влажная заделка жидкости окрашивается масляным красным О или суданом черным, и в дальнейшем определяется содержание капелек жира, т.е. хиломикронов («Цветной препарат 5В»).

Псевдохилезный выпот

Псевдохилезный выпот в старой литературе по ветеринарии описывается как встречающийся крайне редко; для него характерны высокое содержание холестерина и низкая концентрация триглицеридов, схожие с содержанием в периферической крови.

Злокачественный выпот

Злокачественный выпот представлен обычно модифицированным транссудатом или экссудатом, часто с кровавым или ксантохромным оттенком, и диагностируется по наличию в нем опухолевых клеток. **БУДЬТЕ ВНИМАТЕЛЬНЫ:** реактивные мезотелиальные клетки часто принимаются за злокачественные (т.е. двуядерные клетки, клетки перстневидной формы, схожие с клетками карциномы, высокое значение отношения ядерные/цитопластические клетки, крупные ядра и ядрышки разных размеров). У собак при гемангиосаркомах обычно отмечается злокачественный выпот. Он содержит большое количество вспененных макрофагов, мезотелиальных клеток и эритрофагоцитов, имеет ксантохромный оттенок, не содержит тромбоцитов, а в периферической крови обычно определяются акантоциты и шизоциты (гл. 3). Эти опухоли часто продуцируют геморрагический выпот без признаков опухоли. Выпот отмечается при карциноматозе (т.е. множественных опухолях на брюшине или плевре). При рентгенографическом исследовании обнаруживаются нечеткие серозные края, а ультрасонография выявляет очень маленькое количество жидкости в третьем пространстве. Некоторые повреждения могут

быть достаточно объемными для взятия аспирационной биопсии. Подобный выпот имеет высокий удельный вес, содержит большое количество белка, а также так много эритроцитов, что может быть классифицирован как геморрагический. При цитологическом исследовании могут быть обнаружены опухолевые клетки; *однако, настолько просто принять реактивные мезотелиальные клетки за опухолевые, что большинство цитологов не решает их дифференцировать.*

Эозинофильный выпот

В эозинофильном выпоте содержится более 10% эозинофилов. Примерно в 50% случаев он является модифицированным транссудатом, в остальных случаях он представлен асептическим экссудатом. Этот выпот нельзя определять по содержанию эозинофилов в циркулирующей крови. У собак эозинофильный плевральный выпот может отмечаться при дирофиляриазе, диссеминированном эозинофильном гранулематозе, системном мастоцитозе, интерстициальной пневмонии, лимфоме и гемангиосаркоме. При рентгенографическом исследовании часто обнаруживается инфильтрация. Развитию эозинофильного плеврального выпота может предшествовать пневмоторакс.

ВИДЫ ВЫПОТА, СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЛЯ ПОЛОСТЕЙ ТЕЛА

Виды абдоминального выпота (рис. 10.1)

Чистые транссудаты в основном отмечаются при тяжелой гипоальбуминемии (гл. 12; рис. 10.2) и обычно вызваны нефропатией и энтеропатией с потерей белка, печеночной недостаточностью, потерей белка при экссудативных повреждениях кожи или лаважом полостей тела.

Анорексия и истощение сами по себе не вызывают настолько тяжелую гипоальбуминемия, при которой может развиваться отек или образоваться выпот. Необходимо проверить наличие патологической протеинурии (гл. 7) и печеночной недостаточности (подраздел «Желчные кислоты» в гл. 9). *Помните:* энтеропатия с потерей белка может не сопровождаться признаками заболевания кишечника; для диагностики может понадобиться биопсия кишечника. Также эффективно определение содержания холестерина в сыворотке (гл. 8); при энтеропатии с потерей белка и печеночной недостаточности обычно отмечается гипохолестеринемия, тогда как нефропатия с потерей белка сопровождается гиперхолестеринемией.

Модифицированные транссудаты характерны для повышенного венозного (капиллярного) гидростатического давления (рис. 10.2). Сопутствующая гепатомегалия указывает на нарушение кро-

вотока на уровне печеночных венул, полых вен краниально к диафрагме, перикарду, правому предсердию или легочной артериальной сети. Проверьте наличие пульса яремной вены, парадоксального пульса, печеночно-яремного рефлекса, слабости пульса бедренных артерий, приглушения сердечных звуков, нежелания двигаться и физиологически необусловленной тахикардии, что может указывать на тампонаду перикардиальной полости. Для выявления печеночно-яремного рефлекса производится легкое нажатие на область печени или на краниальную часть брюшной полости в течение 10–15 секунд (это повышает обратный приток крови к сердцу) и далее проверяется наличие растяжения или пульсации яремной вены (что указывает на снижение правосторонней функциональной способности сердца или наполнения сердца). Гепатомегалию по причине венозного застоя бывает трудно выявить путем пальпации из-за увеличения брюшной полости или из-за особенностей конституции пациента.

С помощью рентгенографии грудной клетки определяются форма и размеры кардиального и перикардиального силуэта, извилистость и наполнение легочного артериального русла, а также форма, расширение и расположение полых вен. При кардиомегалии с помощью ультразвукографического исследования можно дифференцировать кардиальное и перикардиальное заболевание. Абдоминальная ультразвукография позволяет выявить расширение печеночных вен и усиление кровотока из-за обструкции сосудов, наличия образований в брюшной полости (опухоль, гранулема) или при наличии тромбов в системе воротной вены. Значения центрального венозного давления (ЦВД) выше 8 см водяного столба указывают на возможность правосторонней сердечной недостаточности, нарушения наполнения или затруднения кровотока в легкие (например, легочная тромбоземия), а значения 14 см водяного столба и выше — диагностические. Однако они не являются диагностическими при венозной гипертензии, возникающей при заболеваниях, локализованных каудально по отношению к сердцу, и могут быть неустойчивыми у пациентов с риском кровотечения (например, при печеночной недостаточности, токсическом действии средств для уничтожения грызунов, васкулитах, тромбоцитопении). У собак с правым трехпредсердным сердцем (врожденная окклюзивная перегородка в правом предсердии) значение ЦВД может быть нормальным.

При хронических заболеваниях печени, сопровождающихся синусоидальной или венозной гипертензией, модифицированные транссудаты могут образовываться до возникновения значительной гипоальбуминемии. При абдоминальной ультразвукографии обычно обнаруживается печень



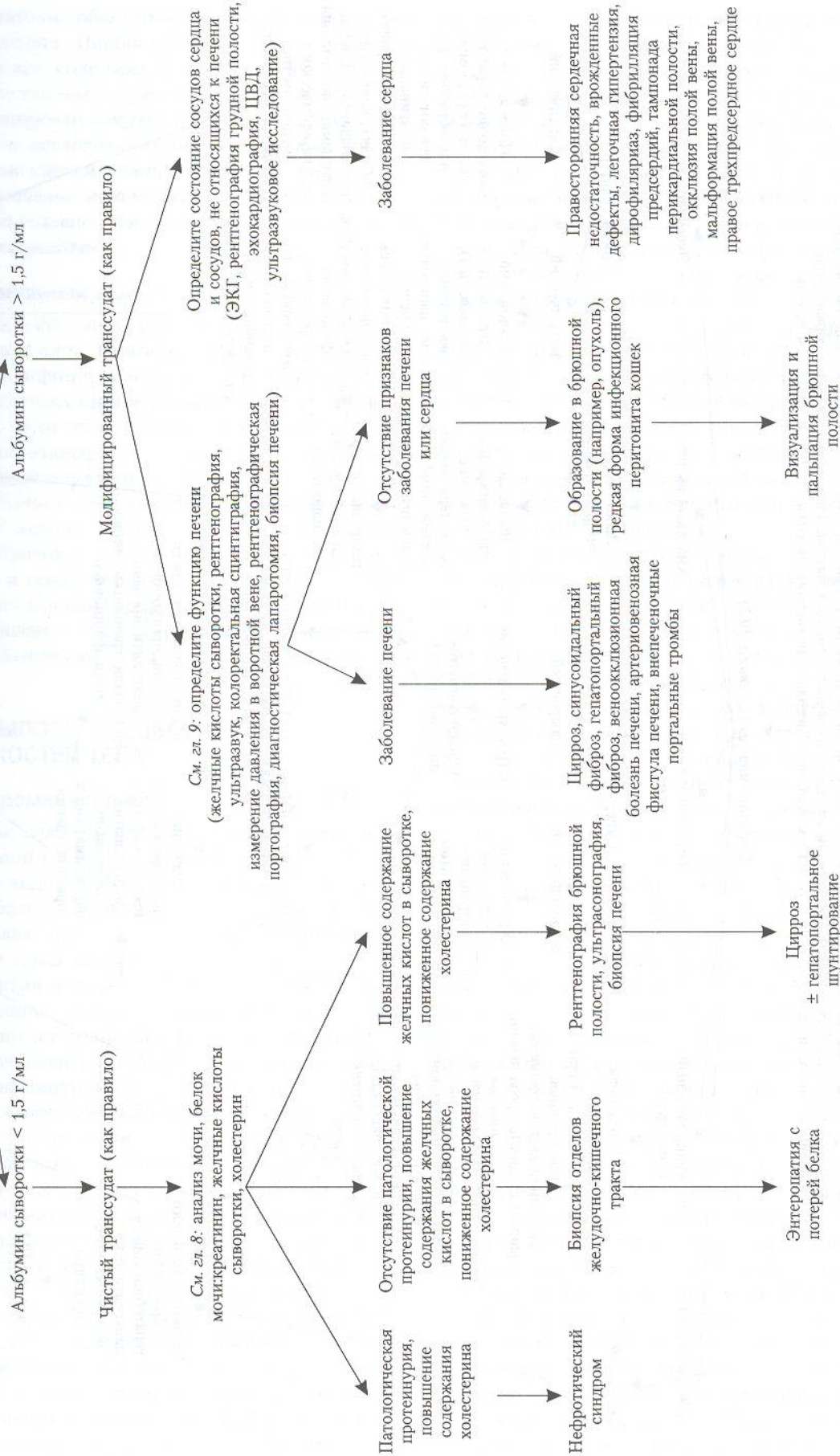


Рис. 10.2. Методы диагностики, используемые при наличии у животного трансудата в брюшной полости. ЦВД — центральное венозное давление, ЭКГ — электрокардиограмма.

Характерные признаки, причины и диагностика химического перитонита

	Желчный перитонит	Моча в брюшной полости	Панкреатит	Поврежденные кисты
Внешний вид	Золотисто-коричневый, золотисто-зеленый, серозно-геморрагический, мутный	От светло- до темно-желтого ± серозно-геморрагический, прозрачный (острое течение), мутный (хроническое)	Белый, желтый, серозно-геморрагический, мутный	От прозрачного до мутного, от бледного до желтого, бесцветный
Причины	Тупая травма брюшной полости Некротизирующий холецистит Холелитиаз	Травма: разрыв уретры или мочевого пузыря, ранение мочевого пузыря Новообразование Уролитиаз	Панкреатит	Околопочечные кисты Поликистоз почек/заболевание печени Кисты поджелудочной железы Парапростатические/простатические кисты
Клинические признаки	Блуждающая боль в брюшной полости Ступор Бледный или ахоличный цвет фекалий Повышенное содержание печеночных ферментов Желтушность (при хроническом течении) Септический перитонит Желчный пузырь: могут быть трудности с визуализацией при ультрасонографическом исследовании	Обезвоживание Азотемия Анурия/олигурия Увеличение брюшной полости Гипонатриемия/гиперкалиемия Гиперфосфатемия/ацидоз	Анорексия Рвота Болезненность брюшной полости Ступор Лихорадка Желтушность Повышение печеночных ферментов Повышение липазы/амилазы/трипсиноподобной иммунореактивности Повышение холестерина Повышение билирубина Сердечные аритмии Плевральный выпот Острая почечная недостаточность	Варьирует в зависимости от пораженной ткани и тяжести поражения
Постановка диагноза	Свободные и фагоцитированные кристаллы билирубина Билирубин в жидкости выше, чем в сыворотке Может потребоваться аспирация жидкости под контролем ультразвука или гепатобилиарная сцинтиграфия	Внутривенная урограмма Ретроградная уретероцистография Креатинин в жидкости выше, чем в сыворотке	В макрофагах содержатся жировые включения Липаза/амилаза/трипсиноподобная иммунореактивность жидкости выше, чем в сыворотке	Ультрасонография Биопсия тканей Аспирация кист и анализ жидкости/цитологическое исследование

крайне малых размеров, неравномерность краев долей, изменение эхогенности паренхимы, расширение сосудистой системы воротной вены брюшной полости, застой в селезенке, варикозные портосистемные шунты или их сочетание. Модифицированные транссудаты также развиваются при фиброзе «ворот» печени, новообразовании, сдавливающим сосуды системы воротной вены, или при портальной венозной тромбозомболии.

Инфаркт селезенки, тромбозомболии или перекручивание могут стать причиной образования модифицированного транссудата или экссудата. Селезенка может быть частично или полностью увеличена. Ее нарушения обычно выявляют с помощью ультрасонографии, особенно при использовании доплеровской техники. Дальнейшая диагностика требует проведения контрастной портграфии или диагностической лапаротомии. Образования в брюшной полости (например, опу-

холи, гранулемы) также могут стать причиной модифицированного транссудата и часто выявляются при ультрасонографическом исследовании.

При наличии выпота рентгенография менее информативна, чем ультрасонография. Можно удалить экссудат и сделать повторную рентгенографию после дренирования для определения размеров печени, наличия образований в брюшной полости или изменений в расположении органов. Однако края органов будут нечеткие, так как невозможно аспирировать всю жидкость. При этом через несколько часов или дней часто повторно образуется выпот, тем самым снижая концентрацию альбумина в сыворотке.

Экссудаты свидетельствуют о наличии инфекции. Лучшим показателем являются фагоцитированные организмы внутри нейтрофилов или макрофагов. При повреждении пищеварительного тракта могут присутствовать растительные волокна, остат-

ки кишечного содержимого или смешанная «флора фекалий». Разрушенные лейкоциты (гл. 16 и «Цветной препарат 4В») указывают на наличие инфекции, хотя некоторые микроорганизмы не нарушают морфологию нейтрофилов (например, *Actinomyces* — «Цветные препараты 4А-4С»). Разрушение лейкоцитов может происходить при неправильном обращении с препаратом. В течение некоторого времени после травмирования брюшной полости (например, при диагностической лапаротомии) отмечается слабая дегенерация нейтрофилов. Обнаружение и идентификация инфекционных агентов может оказаться достаточно затруднительным процессом, особенно при низком содержании бактерий или локализации бактерий в гранулематозной реакции или в абсцессе. Некоторые микроорганизмы всегда крайне трудно обнаружить (например, *Nocardia* и *Actinomyces*). Таким образом, необходим посев образцов экссудативного выпота как на аэробную инфекцию, так и на анаэробную (гл. 15). Пробы должны быть как можно быстрее помещены в стерильные пробирки или транспортированы в соответствующей среде в лабораторию. При обнаружении несомненных доказательств наличия инфекционных микроорганизмов практически всегда необходима диагностическая лапаротомия. Исключение — животные с подозрением на заражение брюшной полости после недавних хирургических операций, при повторном дренаже или взятии пробы выпота; в подобных случаях делается посев и проводится соответствующая антибиотикотерапия.

Экссудаты, в которых отсутствуют клеточные элементы, свидетельствующие о наличии сепсиса, указывают на необходимость исследования истории болезни на наличие травмы и возможных повреждений мочевыводящих и желчных путей или разрыва кист (табл. 10.3).

Воспаление брюшной полости может персистировать неделями после тупой абдоминальной травмы. Рентгенография костных структур иногда выявляет повреждения. При отсутствии травмы пациент осматривается на наличие других очагов воспаления. У кошек необходимо учитывать возможность инфекционного перитонита. Хотя при этом заболевании клинические проявления варьируют, у большинства кошек заболевание протекает в хронической форме с системными проявлениями, гиперглобулинемией ($\geq 4,5$ г/мл) и выпотом в брюшную полость с высоким содержанием белка ($>4,5$ г/мл). При цитологическом исследовании выявляется различное содержание ядерных клеток со смешанным воспалением. У кошек с атипичными проявлениями инфекционного перитонита (например, длительная выживаемость, выпот в виде модифицированного транссудата) непостоянство клинических признаков и результатов анализов, а

также отсутствие диагностического теста (гл. 15) делают невозможным постановку заключительного диагноза. Здесь может быть эффективным исследование пиогранулематозных поражений на наличие коронавирусного антигена. Другие диагностические методы показаны на рис. 10.1.

Новообразование — важный дифференциальный признак при наличии модифицированных транссудатов или экссудатов после исключения других значимых признаков. Опухолевые клетки иногда выявляются при цитологическом исследовании; однако зачастую обнаруживается мало отслоившихся опухолевых клеток или они вообще отсутствуют. Приготовление цитоспинового препарата или исследование осадка после центрифугирования жидкости повышает вероятность обнаружения опухолевых клеток. Помните: реактивные мезотелиальные клетки обычно имеют большое сходство с клетками карциномы. Для контроля аспирации выделений образования можно использовать ультрасонографию.

Хилезный абдоминальный выпот обычно отмечается при кишечной лимфангиэктазии, лимфопролиферативном заболевании пищеварительного тракта, мезентериальной лимфатической системы или лимфатических узлов, а также при опухоли в брюшной полости, сдавливающей мезентериальные ветви. У кошек витамин Е-зависимый стеатит и билиарный цирроз сопровождаются хилезным абдоминальным выпотом (рис. 10.1). Первоначально в выпоте обнаруживаются лимфоциты, но при хроническом течении преобладает нейтрофильный характер воспаления. Повторная аспирация хилезного выпота вызывает уменьшение содержания протеинов (т.е. лимфа содержит от 1 до 6 г протеина на дл), что стимулирует дальнейшую аккумуляцию жидкости. Из-за бактериостатического эффекта лимфы вторичные инфекции возникают редко. Животным с хилезным абдоминальным выпотом необходимо провести рентгенографическое исследование грудной клетки на наличие плеврального выпота, лимфаденопатии или метастатической неоплазии. Ультрасонография может выявить образование на мезентериальных ветвях или мезентериальную лимфаденопатию.

Кровь в брюшной полости обнаруживается при травме (например, при разрыве селезенки или паренхимы печени, отрыве почечной ножки или мезентериальных сосудов), сосудистой неоплазии (например, при гемангиосаркоме, других опухолях сосудов или опухолях с некротическими центрами) или при коагулопатиях (гл. 5 и рис. 10.3).

У травмированных животных при осмотре обычно обнаруживаются ссадины или болезненность. Обследование на наличие петехий (включая фундальное обследование), ректальное/копроло-

гическое исследование на наличие мелены/кровянистого стула, пальпация на наличие гемартроза (опухшие, болезненные суставы), а также анализ мочи на присутствие гематурии помогут в диагностировании коагулопатий. При отсутствии в анамнезе или при осмотре признаков травматического воздействия необходимо взять общий анализ крови и определить параметры ее свертываемости. Значение гематокрита позволит выяснить, снизилось ли содержание эритроцитов, если было достаточно времени на перераспределение жидкости.

Пробы необходимо брать перед проведением инфузионной терапии. Присутствие шизоцитов и акантоцитов (гл. 2 и 3) указывает на микроангиопатические нарушения из-за сосудистой опухоли (например, гемангиосаркомы) или на наличие диссеминированной интраваскулярной коагуляции. При исследовании мазка крови должна выявляться достаточно значительная тромбоцитопения, при которой возможно развитие кровотечения (гл. 5). При сильном остром кровотечении, возникающем не по причине тромбоцитопении, содержание тромбоцитов вначале возрастает. Большинство гемостатических нарушений определяется по активированному времени свертывания и по времени кровотечения со слизистых (гл. 5). Рентгенографическое исследование грудной клетки может обнаружить жидкость в плевральной полости,

лимфаденопатию (например, лимфатические узлы грудины) или явный метастаз. Если есть плевральный выпот, то можно взять его пробу. С помощью ультразвукографического исследования выявляются сосудистые опухоли, обычно связанные с печенью или селезенкой, а также определяется место активного кровотечения. Животным с персистирующим или активным кровотечением в брюшной полости и при исключении гемостатических нарушений обычно требуется проведение диагностической лапаротомии.

Желчный выпот, формирующийся при повреждении желчного пузыря или общего желчного протока, может возникать в результате травмирования животного, хотя в некоторых случаях причиной служит некротизирующий холецистит или холелитиаз. Перфорация желчных протоков может возникать сразу или через некоторое время после тупой травмы или хирургических манипуляций (табл. 10.3). У пострадавших животных обычно отмечается слабая болезненность брюшной полости, ступор, лихорадка, желтушность и абдоминальный выпот. У некоторых животных фекалии бледные или ахолические по причине нарушения поступления желчи в кишечник. Активность щелочной фосфатазы (SAP), гаммаглутамилтранспептидазы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы всегда повышается. Желтушность зависит от причины образования выпота и

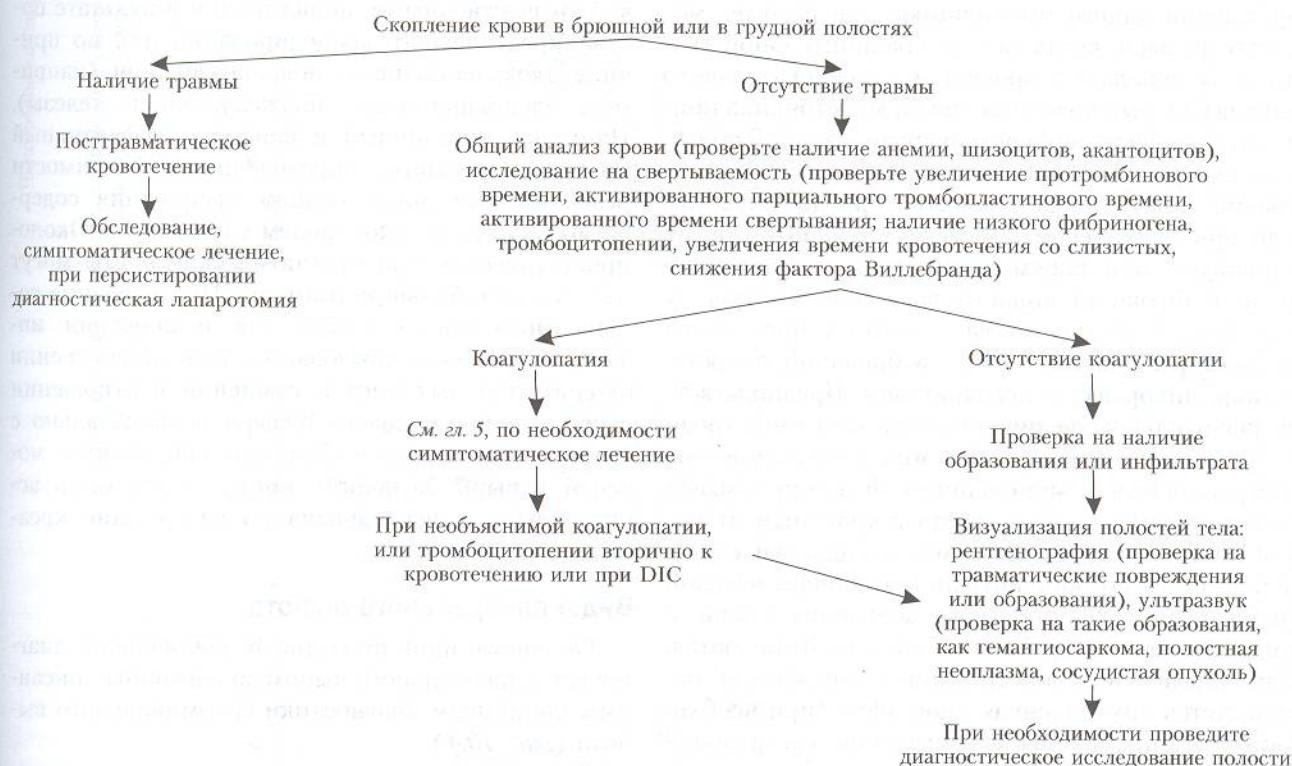


Рис. 10.3. Методы диагностики у пациентов со скоплением крови в брюшной полости или с гемотораксом.

DIC — диссеминированная интраваскулярная коагуляция.

Повреждения желчных протоков. Первоначально может отмечаться большое количество выпота при минимальном проявлении клинических признаков. Воздействие желчных кислот и лизолецитина на клеточные мембраны может вызвать трансмуральную миграцию кишечных микробов и возникновение перитонита. Иногда очаговый желчный перитонит ограничивается сальником. Если при ультразвукографическом исследовании обнаруживается карман с жидкостью, для подтверждения диагноза можно аспирировать эту жидкость с использованием иглы для спинномозговой пункции. Повреждение желчного пузыря может плохо визуализироваться при ультразвукографии. Диффузный желчный перитонит обычно хорошо диагностируется при цитологическом исследовании: обнаруживается высокое содержание нейтрофилов и макрофагов, а также свободные и поглощенные желчные кислоты. Выпот обычно мутный и имеет золотисто-коричневый или золотисто-зеленый цвет. Часто отмечается более высокая концентрация билирубина в выпоте, чем в сыворотке, но это обычно не имеет значения для постановки диагноза. Необходимо внимательно исследовать выпот из места его выделения и сделать посев культуры.

Моча в брюшной полости обнаруживается при ее утечке и скоплении в данном органе. У пораженных животных зачастую внешне отмечается нормальное мочеотделение (например, при повреждении одного мочеточника; при разрыве мочевого пузыря, когда за счет соединительной ткани моча попадает в просвет мочеиспускательного канала). Отрыв почечной ножки мочеточника приводит к воспалению в ретроперитонеальной области и аккумуляции жидкости. Основная причина — травма, но это также возможно при цистоцентезе или при опухолевом процессе. Степень азотемии варьирует: при аккумуляции всей образованной мочи в брюшной полости возможно быстрое ее развитие. У большинства животных происходит блуждающая болезненность в брюшной полости, ступор, лихорадка и дегидратация. Предполагается значительное увеличение азота мочевины крови и креатинина, гиперфосфатемия, гипонатриемия, гиперкалиемия и метаболический ацидоз. Выпот слегка мутный, желтого цвета с кровавым оттенком. Концентрация креатинина в жидкости значительно выше его концентрации в периферической крови. Концентрации азота мочевины крови в жидкости и в сыворотке особенно не отличаются. Для определения локализации повреждения используется внутривенная урография (при необходимости дополненная ретроградной уретральной цистографией). Дренаживание мочи быстро восстанавливает электролитный и кислотно-щелочной баланс.

Панкреатит иногда может вызвать диффузный перитонит и обильный выпот. Клинико-патологические изменения описаны в гл. 9; для диагностики обычно проводится ультразвукография. Выпот обладает высокой мутностью и иногда после замораживания и центрифугирования отмечается образование слоя жира на поверхности. Воспаление характеризуется большим количеством нейтрофилов и макрофагов. В последних часто содержится много прозрачных или преломляющих лучи вакуолей больших и маленьких размеров (возможно, поглощенные липиды). Активность ферментов поджелудочной железы в выпоте может быть значительно выше по сравнению с показателями в периферической крови.

Поврежденные «кистозные» образования в печени, почках или поджелудочной железе обычно сопровождаются абдоминальным выпотом (рис. 10.1). Жидкость, содержащаяся внутри больших кист, иногда ошибочно принимается за свободный абдоминальный выпот. Эта жидкость исследуется на возможное опухолевое или инфекционное происхождение. У кошек (персидских и гималайских пород) чаще всего встречается поликистоз печени или почек. Печеночные или почечные кисты могут содержать серозную жидкость или жидкость, содержащую желчь или мочу, соответственно. Околопочечные псевдокисты более характерны для кошек, особенно для старых котов. Кисты поджелудочной железы возникают редко и могут быть доброкачественными, появляться в результате постпанкреатического абсцедирования или по причине злокачественного новообразования (например, аденокарциномы поджелудочной железы). Наименее инвазивный и наиболее эффективный по стоимости метод определения необходимости резекции или дренирования — аспирация содержимого кисты под контролем ультразвука. Околопростатические или простатические кисты могут иметь очень большие размеры. Исследование содержимого кисты важно для исключения инфекции или новообразования. При обнаружении околоректальных кист и сомнения в отношении расположения мочевого пузыря первоначально с помощью катетера необходимо опорожнить мочевой пузырь. Жидкость кисты может быть аспирирована и исследована на содержание креатинина.

Виды плеврального выпота

Основные принципы дифференциальной диагностики плеврального выпота аналогичны описанным принципам диагностики абдоминального выпота (рис. 10.4).

Однако состояние плевры не так легко определить с помощью диагностической торакотомии, и она хуже визуализируется при ультразвукографии.

Исключите другие причины тахипноэ/нарушения дыхания (например, вскрытие образования, пневмоторакс, отек легких, закупорка верхних воздухоносных путей, перибронхиальное заболевание, пневмония)

Торакосцентез (См. табл. 10.2)

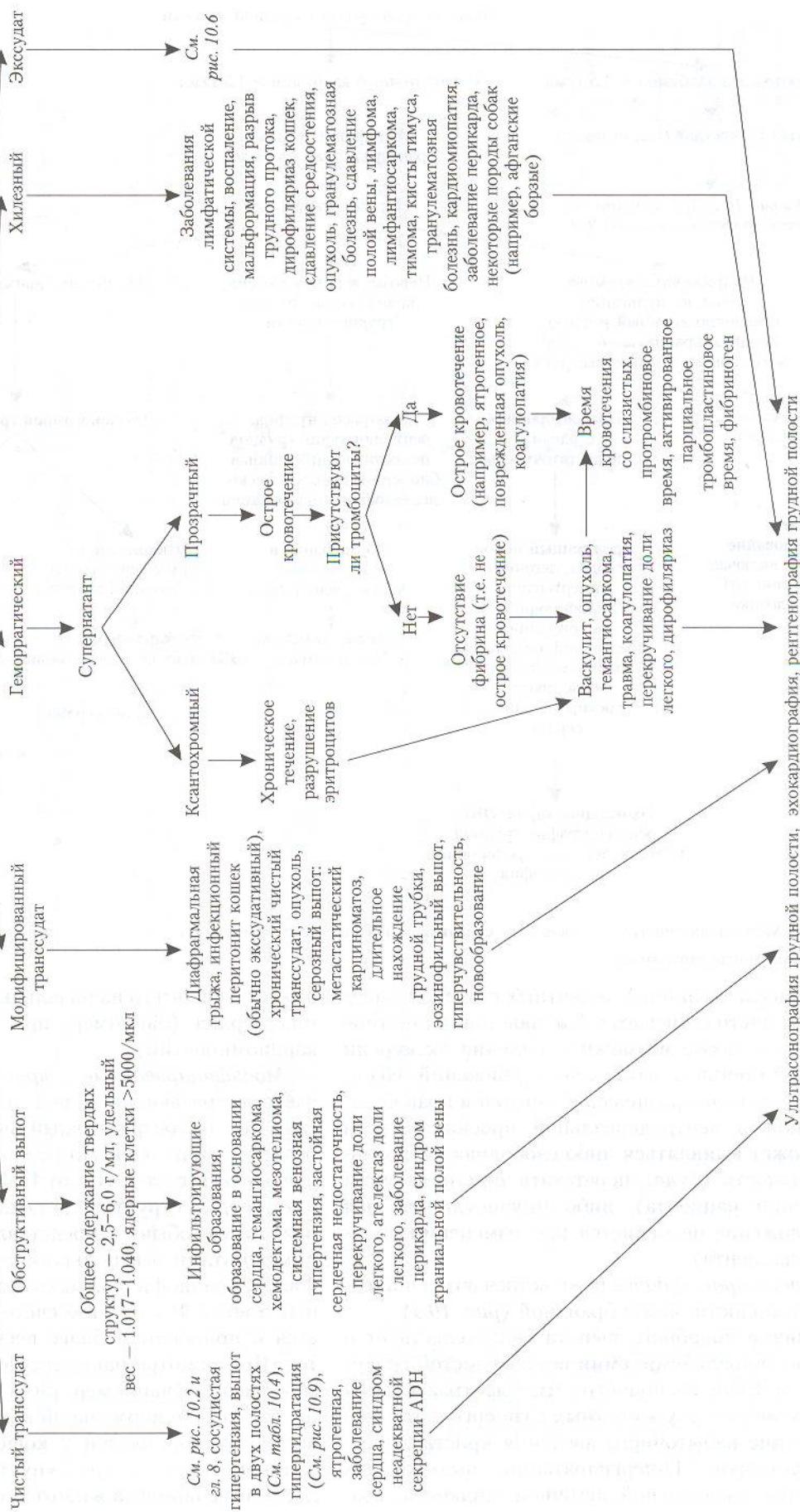


Рис. 10.4. Методы диагностики у животных с подозрением на наличие выпота в грудной полости.

ADN — антидиуретический гормон.

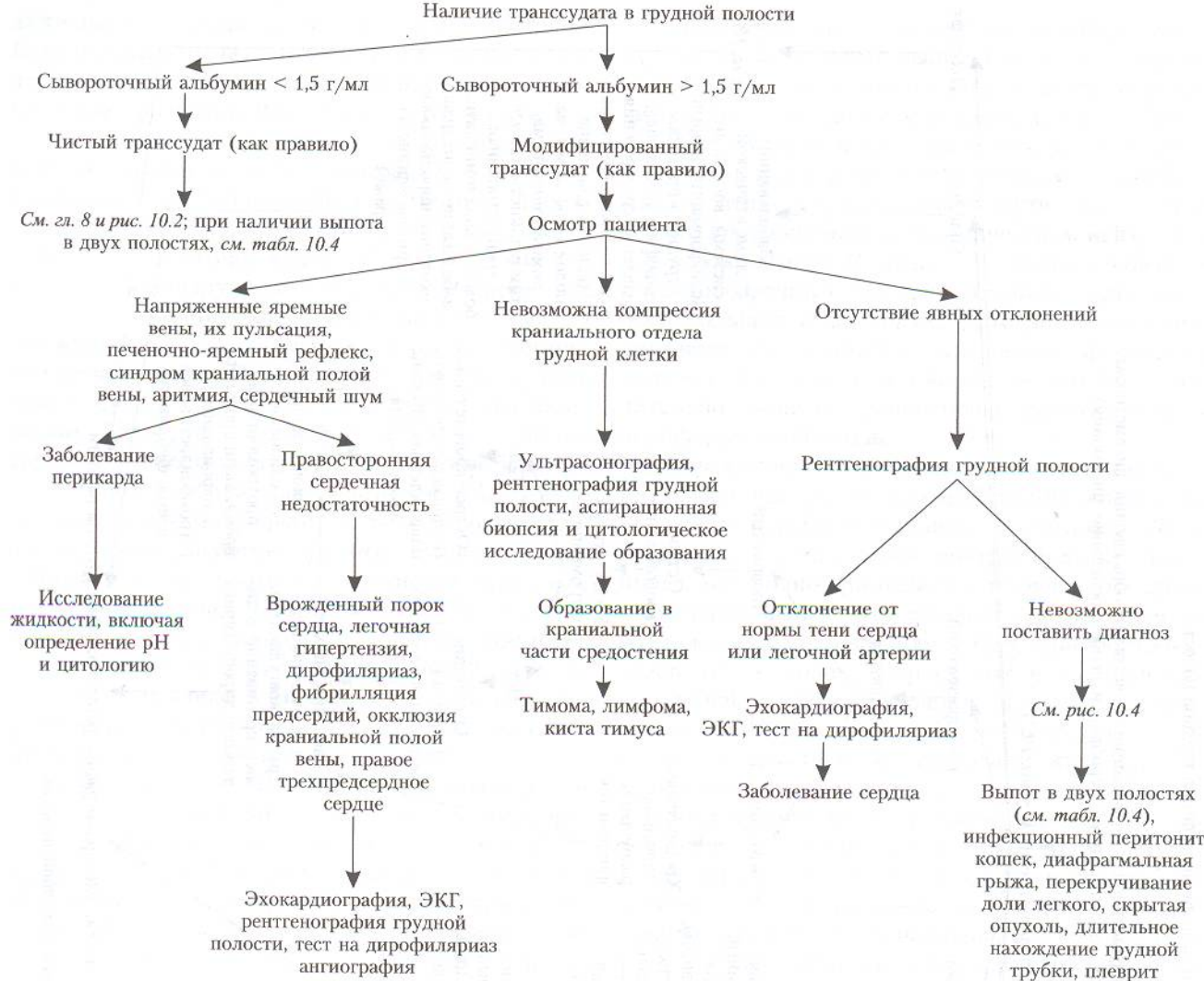


Рис. 10.5. Методы диагностики у животных с наличием плеврального транссудата.
ЭКГ — электрокардиограмма.

ческом исследовании. У животных с плевральным выпотом часто отмечается быстрое поверхностное дыхание, а также возможно усиление экскурсии брюшной стенки и дыхательных движений. Необходимы рентгенографические снимки в правой латеральной и вентродорсальной проекциях. При этом может выявляться либо свободная плевральная жидкость (будет перетекать при изменении положения пациента), либо инкапсулированная (расположение не меняется при изменении положения пациента).

Чистые транссудаты реже встречаются в плевральной полости, чем в брюшной (рис. 10.5).

Наличие подобного выпота свидетельствует о тяжелой гипоальбуминемии и о сосудистой гипертензии в грудной полости. Чистые транссудаты также отмечаются у животных с гипергидратацией по причине избыточного введения кристаллических растворов. Гипергидратация, вызывающая скопление плевральной/легочной жидкости, воз-

никает чаще всего на начальных стадиях заболевания сердца (например, при асимптоматической кардиомиопатии).

Модифицированные транссудаты — наиболее часто встречающийся вид плеврального выпота (рис. 10.5). Обструктивный выпот может быть серозным или серозно-геморрагическим, иметь удельный вес от 1.015 до 1.040 и общее содержание твердых структур 2,5 г/мл или выше. Клеточная масса обычно представлена эритроцитами, лимфоцитами и небольшим содержанием нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов и мезотелиальных клеток. В конечном счете этот выпот изменяется и приобретает более воспалительный характер. При осмотре пациента может быть выявлено заболевание (например, ритм галопа, шумы сердца, отсутствие нормальной компрессии в передней части грудной клетки у кошек). Травма в сочетании с неопределенной «пустотой» брюшной полости и урчанием в животе, выявляемым при аус-

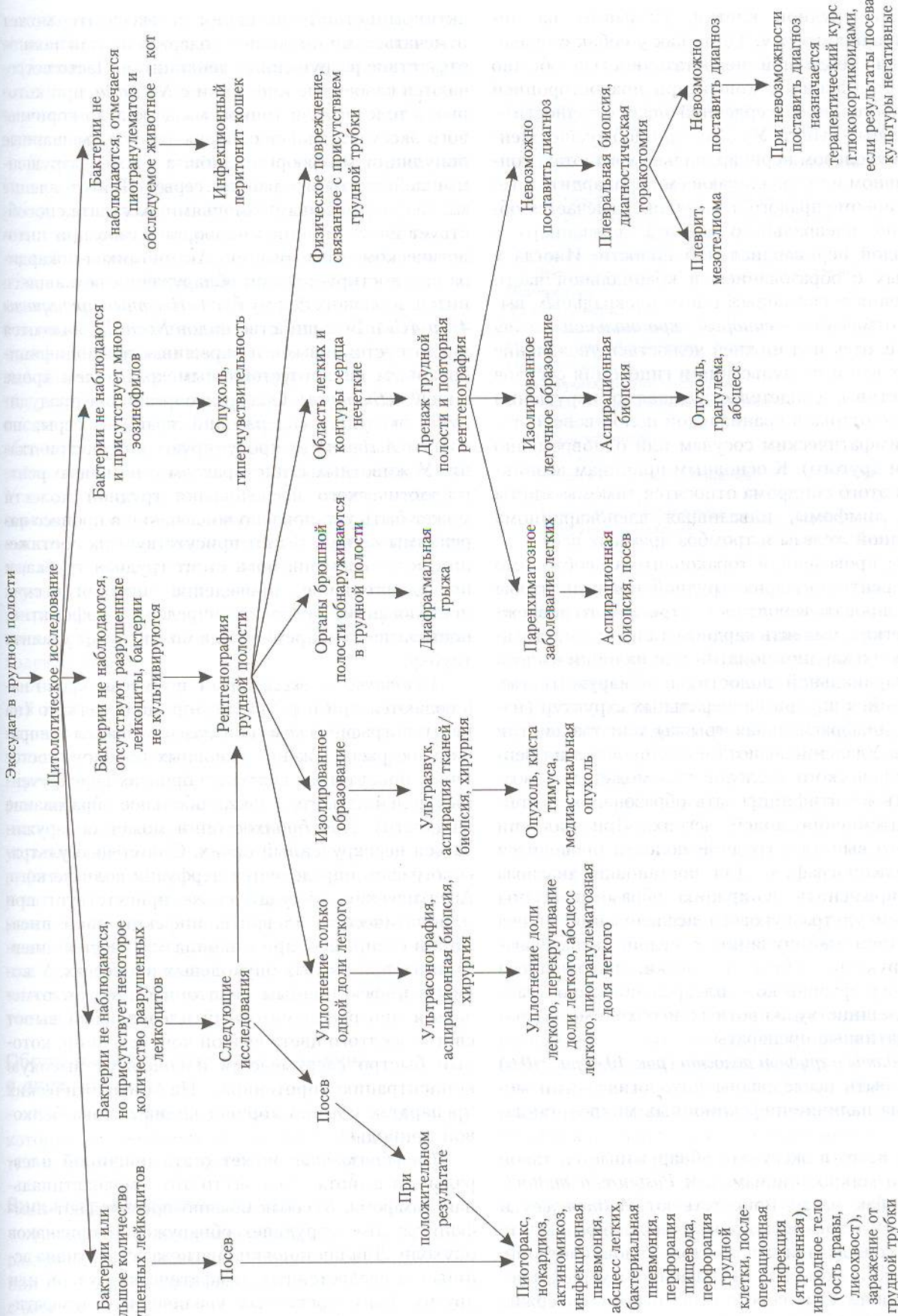


Рис. 10.6. Методы диагностики у животных с наличием экссудата в грудной полости.

культуляции грудной клетки, указывает на диафрагмальную грыжу. Тогда как у собак с правосторонней сердечной недостаточностью обычно развивается асцит, у кошек при правосторонней или левосторонней сердечной недостаточности — плевральный выпот. У собак при доброкачественном и опухолевом перикардиальных выпотах, констриктивном или сдавливающем перикардите и гемангиосаркоме правого предсердия отмечается образование плеврального выпота, связанного с тампонадой перикардиальной полости. Иногда у животных с образованием в краниальной части средостения и связанным с ним плевральным выпотом отмечается синдром краниальной полости вены (т.е. отек под нижней челюстью, увеличение яремных вен и их пульсация и гиперемия сосудов конъюнктивы, свидетельствующая о нарушении венозного оттока в краниальной полости вены, оттока по лимфатическим сосудам или одновременно и того, и другого). К основным причинам возникновения этого синдрома относятся тимомы, кисты тимуса, лимфомы, инвазивная аденокарцинома щитовидной железы и тромбоз яремных вен.

Перед проведением торакоцентеза необходимо сделать рентгенографию грудной полости, чтобы минимизировать вероятность ятрогенного повреждения легких, выявить кардиомегалию (свидетельствующую о кардиомиопатии или наличии выпота в перикардиальной полости) и обнаружить газ, скопившийся внутри висцеральных структур (например, диафрагмальная грыжа) или газ внутри абсцесса. Удаление выпота после проведения рентгенографического исследования может дать возможность идентифицировать образования и причины затемнения долей легких. При наличии объемного выпота в грудной полости проводится ее ультрасонография. Для постановки диагноза можно применить аспирацию образований под контролем ультразвукового исследования. Перед проведением манипуляций с иглой, затрагивающих структуры грудной клетки, находящиеся глубже периферического плеврального пространства, большинству животных необходимо назначить седативные препараты.

Экссудаты в грудной полости (рис. 10.4; рис. 10.6) должны быть исследованы цитологическими методами на наличие инфекционных микроорганизмов.

Чаще всего в экссудате обнаруживается такой аэробный микроорганизм, как *Pasteurella multocida*. У собак часто присутствуют *Actinomyces* и *Nocardia*. У кошек в гнойном плевральном выпоте обычно содержится множество видов бактерий. Септический экссудат, как правило, мутный, кремового цвета или серозно-гнойный и содержит разрушенные лейкоциты с присутствием множества различных бактерий или без них. При чистой

актиномицетной инфекции в экссудате может отмечаться минимальное содержание или полное отсутствие разрушенных лейкоцитов. Часто встречаются двоянные инфекции с *Nocardia*, при которых в толстом или тонком мазке красно-коричневого экссудата могут обнаруживаться смешанные популяции микроорганизмов, а также разрушенные лейкоциты и «гранулы серы». Приготовлении мазка с окрашенными хлопьями экссудата способствует визуализации микроорганизмов при цитологическом исследовании. Актиномикоз-нокардиоз диагностируется при обнаружении ветвящихся нитей, имеющих форму бус («Цветные препараты 4B и 4C»). Большинство видов *Nocardia* являются кислотоустойчивыми и окрашиваются модифицированным кислотоустойчивым красителем кроме видов *Actinomyces*. Оба микроорганизма продуцируют экссудат, содержащий гранулы серы, но только *Actinomyces* продуцируют его внутри ткани. У животных с пиотораксом с помощью рентгенологического исследования грудной полости может быть установлено вовлечение в процесс паренхимы легких. Выпот присутствует на протяжении всего времени, пока стоит грудная трубка, и последовательное проведение цитологических исследований позволит определить эффективность лечения и время, когда можно будет удалить трубку.

Асептические экссудаты с примесью крови наблюдаются при перекручивании доли легкого (на рентгенографическом снимке отмечается неправильное расположение основных бронхов, постоянное присутствие воздуха в бронхах перекрученных долей легкого, а также обильное образование жидкости). При бронхоскопии может обнаружиться перекрученный бронх. С помощью ультрасонографии определяется перфузия доли легкого. Асептический экссудат также присутствует при идиопатическом плеврите, инфекционной пневмонии (например, при микоплазматической пневмонии), при разных опухолевых процессах. У кошек с инфекционным перитонитом может отмечаться пиогранулематозный плевральный выпот светло-желтого цвета вязкой консистенции, который быстро свертывается и содержит высокую концентрацию протеинов. На цитологических препаратах обычно хорошо видна основа белковой природы.

Новообразование может стать причиной плеврального выпота, чаще всего это — медиастинальная лимфома. У собак обычно преобладают лимфоциты; это затрудняет обнаружение признаков опухоли. Для постановки диагноза эффективна аспирация средостенных лимфатических узлов или других более доступных увеличенных лимфатических узлов. У кошек часто встречаются отслоенные лимфобласты. Важно дифференцировать ти-

мому от лимфомы, так как при последней прогноз может быть более благоприятным. У кошек злокачественные или доброкачественные кисты тимуса вызывают образование плеврального выпота. При мезотелиоме требуется серьезная диагностика, поэтому необходима биопсия тканей.

Кровотечение обычно вызывается травмами. При рентгенографии часто выявляются переломы ребер, уплотнение легочной ткани, перекручивание доли легкого или пневмоторакс. Нетравматический геморрагический плевральный выпот обычно имеет место при кровоточащей опухоли; однако причиной может послужить коагулопатия (например, незначительная травма может стать причиной сильного кровотечения у собак с тяжелой формой болезни Виллебранда; *гл. 5*). К другим нетравматическим причинам гемоторакса относятся перекручивание доли легкого, легочное абсцедирование, инфаркт легких, дирофиляриаз и, редко, аневризма аорты по причине *Spirocerca lupi*. У собак диссеминированную легочную гемангиосаркому, сопровождающуюся геморрагическим выпотом, трудно диагностировать при жизни. Взятие легочного аспирата или биопсия при вскрытии грудной полости сопряжены с высоким риском смертельного исхода, связанного с напряжением пневмоторакса и усилением кровотечения из опухолевой ткани.

Хилезный выпот более характерен для грудной полости, чем для брюшной. Он может иметь идиопатический характер или возникать в результате какого-либо заболевания. На *рис. 10.4* перечислены сопутствующие нарушения. Некоторые породы собак (например, афганские борзые) имеют врожденную предрасположенность. Для установления причин используются ультразвуковое исследование грудной полости или рентгенографическое исследование после дренирования полости. В некоторых случаях с помощью контрастной лимфангиографии, проводимой при введении канюли в мезентериальный лимфатический проток, можно выявить локализацию утечки лимфы.

Образование выпота одновременно в двух полостях

В список характерных признаков входят и некоторые заболевания (*табл. 10.4*). Наиболее частые причины — опухоли и заболевания сердца.

Виды перикардиального выпота

Перикардиальный выпот обычно возникает при раздражении/воспалении перикарда, кровотечении или застое в центральных венах. У животных с застойной кардиомиопатией отмечается небольшое количество перикардиальной жидкости. При тяжелом состоянии пациенту необходимо срочно

Нарушения, сопровождающиеся образованием выпота одновременно в двух полостях

Сердечно-сосудистые нарушения

Идиопатический геморрагический перикардиальный выпот
Констриктивный перикардит
Двухжелудочковая сердечная недостаточность
Застойная кардиомиопатия
Гипертрофическая кардиомиопатия
Идиопатическая легочная гипертензия
Правожелудочковая тромбоэмболия
Тромбоэмболия каудальной полой вены
Врожденная обструкция: каудальная полая вена

Панкреатит

Желчный перитонит

Последние стадии заболевания печени

Инфекционный перитонит кошек

Новообразования

Фиброма правого предсердия
Метастатическая аденокарцинома
Лимфома
Гемангиосаркома
Мезотелиома
Холангиоклеточная карцинома
Хемодектома
Аденокарцинома простаты
Диффузный карциноматоз

сделать перикардиоцентез, но эта процедура должна проводиться крайне последовательно.

Чистые транссудаты возникают при тяжелой гипоальбуминемии. **Модифицированные транссудаты** отмечаются при правосторонней сердечной недостаточности, кистах перикарда и при уремическом перикардите. **Экссудаты** характерны для инфекционного перитонита кошек, бактериального перикардита и кокцидиомикоза. Инфекционный перитонит кошек — частая причина болезней перикарда у кошек. Септический перикардит редко встречается у кошек и собак. Хилоперикард также обнаруживается не часто, но может развиваться как следствие медиастинальной венозной гипертензии (например, при кардиомиопатии). Причиной гемоперикарда могут быть травма, опухоль или коагулопатия. У большинства собак с тампонадой перикардиальной полости образуются модифицированные транссудаты или экссудаты (например, доброкачественный перикардиальный выпот отмечается приблизительно в 50% случаев; опухоль, включая гемангиосаркому правого предсердия (наиболее часто), хемодектому, метастатическую аденокарциному, мезотелиому). Достаточно трудно цитологическими методами дифференцировать доброкачественный перикардиальный выпот от злокачественного. Эффективным может быть определение pH жидкости (используя для этого полоску для определения pH мочи): злокачественный выпот имеет pH 7.0 и больше, тогда как pH 6.5 и меньше характерен для доброкачественного выпота. Для дифференциации доброкачественного заболевания от злокачественного часто

требуется проведение контрастной рентгенографии, ультрасонографии, торакоскопии или хирургических методов диагностики. У большинства кошек с заболеванием перикарда присутствует кардиомиопатия (гипертрофическая, дилатационная, мальформация митрального клапана), опухоль (лимфома, метастатические карциномы), бактериальная инфекция, хроническое заболевание почек (уремический перикардит) или коагулопатии. У собак интраперикардальные кисты редко вызывают образование серозно-геморрагических модифицированных транссудатов или экссудатов; диагностика основывается на результатах эхокардиографии.

Виды суставного выпота

Если у пациентов отмечается отечность, флюктуация или болезненность суставов, не связанные с дегенеративной болезнью суставов, то необходимо исследовать суставную жидкость. Боль в суставах может быть незначительной, и следует внимательно пропальпировать их на наличие отека и неприятных ощущений. Анализ синовиальной жидкости позволяет дифференцировать воспалительный характер процесса от невоспалительного. При многих аутоиммунных заболеваниях затрагиваются суставы; таким образом, синовиальная жидкость должна быть исследована у всех пациентов с повышенной температурой по неустановленным причинам. Для большинства здоровых суставов характерно содержание очень малых объемов суставной жидкости; следовательно, относительно большие объемы собранной суставной жидкости свидетельствуют о наличии выпота. При острых и воспалительных процессах отмечается образование выпота, тогда как нарушения хронического и невоспалительного характера вызывают увеличение размеров сустава, которое возникает из-за отека мягких тканей, а при артроцентезе обнаруживается незначительное количество жидкости. Если артроцентез проводится для выявления причин повышения температуры или возникновения хромоты у животного, у которого не отмечается отека суставов, необходимы пробы как минимум двух или трех суставов (предпочтительно брать пробы запястного и предплюсневых суставов).

Высокое содержание клеточных структур обуславливает мутность выпота. Гомогенная (содержащая кровь) жидкость указывает на наличие кровотечения, а жидкость, имеющая «вкрапления» крови свидетельствует о ятрогенном кровотечении. Желательно сделать посев культуры, определить содержание ядерных и других клеток и вязкость жидкости (тест на муцин) (табл. 10.5, рис. 10.7).

Нормальная синовиальная жидкость обладает «клеякой» вязкостью и образует вязкозный тяж при вытекании из просвета иглы. Большинство

типов суставного выпота имеют пониженную вязкость. Однако, если удается собрать небольшое количество жидкости, сначала необходимо исследовать мазок на относительное количество клеточных структур и на преобладающий тип клеток. Цитологическое исследование обычно позволяет определить, присутствует ли воспалительный процесс. Показателем этого является содержание лейкоцитов (более 3000 лейкоцитов/мкл) или когда более 15% клеток составляют нейтрофилы.

Обнаружение разрушенных нейтрофилов указывает на возможность сепсиса, который подтверждается при выявлении бактерий или при положительных результатах посева бактерий, но у многих собак с септическим поражением суставов отмечается минимальное содержание разрушенных нейтрофилов или их отсутствие. Сопутствующая антибиотикотерапия может стать причиной недооценки инфекционного процесса по причине супрессии дегенеративных изменений нейтрофилов, супрессии количества микроорганизмов и негативных результатов посева культур. Некоторые инфекционные агенты могут не вызывать дегенеративных изменений нейтрофилов и не обнаруживаться при цитологическом исследовании (например, микоплазмы, риккетсии, L-формы бактерий, вирусы — калицивирус кошек, поствакцинальный артрит). Наиболее частая причина полиартрита у собак — иммунные реакции. Согласно статистическим исследованиям, у кошек возникновение полиартрита (хронического прогрессирующего) чаще всего связано с присутствием синцитийобразующего вируса и вируса лейкоза кошек. Если удалось аспирировать минимальное количество жидкости шприц и иглу можно промыть в обогащенной бульоном среде, таким образом, сделав посев культуры. При хронических инфекциях с незначительным воспалением посев биоптата синовиальной ткани может принести лучшие результаты, чем посев синовиальной жидкости. Если синовиальную жидкость предварительно поместить в питательную среду, содержащую кровь, и подержать в термостате в течение суток, то можно добиться более позитивных результатов посева культуры. При наличии инфекции в синовиальной жидкости далее необходимо сделать посев крови и мочи, а также провести эхокардиографическое исследование. У молодых животных часто источником инфекции может служить омфалофлебит новорожденных. Для диагностики воспалительного артрита по неустановленным причинам может быть эффективно проведение серологического теста на боррелиоз (болезнь Лайма); однако достаточно трудно интерпретировать титр боррелий (гл. 15). Наиболее веской причиной диагностики болезни Лайма может стать восприимчивость к лечению.

Анализ суставного выпота

Заболевание суставов невоспалительного характера				Заболевание суставов воспалительного характера		
	Дегенеративная болезнь суставов	Опухолевый процесс в суставе	Гемартроз	Инфекционное воспаление	Неинфекционное воспаление	Здоровый сустав
Цвет	Светло-желтый	Светло-желтый — кровянистый	Крови, ксантохромный	Разный: желтый, кровянистый, цвет крови	Разный: желтый, кровянистый	Цвет соломы
Мутность	Прозрачный — слегка мутный	Слабо-мутный — умеренно-мутный	Мутный	От мутной до гнойной	Разная: от слабой до умеренной	Прозрачная
Вязкость	Нормальная	От нормальной до пониженной	Пониженная	Пониженная	Пониженная	Вязкая
Тест свертывания муцина	Нормальный твердый	Нормальный твердый	От нормально-го до немного рыхлого	Рыхлый	Рыхлый	Твердый
Цитология: эритроциты	Мало	Может быть как мало, так и много	Много	Умеренное содержание	От малого до умеренного	Редко
Лейкоциты/мкл	<3 000	Варьирует	Варьирует	40 000—250 000	Много, но варьирует	0—2 900
Нейтрофилы	Мало (<20%)	Умеренное содержание	Умеренное содержание	Много (обычно >90 %)	Много, но варьирует	0—10 %
Дегенеративные изменения	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Могут присутствовать	Отсутствуют или незначительные	Отсутствуют
Лимфоциты	От малого до умеренного	От малого до умеренного	Редко	Мало	От малого до умеренного	Мало
Синовиоциты	Характерны	Мало	Редко	От малого до умеренного	От малого до умеренного	Мало
Макрофаги	От малого до умеренного	От малого до умеренного	Умеренное при хроническом течении	От малого до умеренного	От малого до умеренного	Редко
Микроорга-низмы	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Могут присутствовать	Отсутствуют	Отсутствуют
Опухолевые клетки	Отсутствуют	Содержание варьирует	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Другие клетки					Могут присутствовать клетки красной волчанки	

Экссудативные заболевания суставов без признаков сепсиса подразделяются на эрозивные и неэрозивные, что определяется по результатам рентгенографического исследования. Ревматоидный артрит обычно относится к эрозивным заболеваниям (рис. 10.7). Труднее диагностировать и классифицировать неэрозивные артриты. Чаще всего встречается системная красная волчанка и артриты, возникающие вследствие разнообразных заболеваний. Наличие рагоцитов, клеток красной волчанки или и тех и других указывает на аутоиммунную природу заболевания («Цветной препарат 5А»). Исследование сыворотки на наличие антинуклеарных антител и ревматоидного фактора (гл. 12), препаратов крови на наличие клеток красной волчанки и взятие синовиальной биопсии для гистологического исследования могут быть полезны для диагностики аутоиммунных процессов. Хронический прогрессирующий полиартрит обычно встречается у котиков и может протекать в двух формах. Чаще всего обнаруживается периостально-пролиферативная форма, которая в основном поражает молодых взрослых котиков и вызывает

тендосиновит, а в дальнейшем недеформирующую периартикулярную пролиферацию надкостницы и эрозию субхондральных костей. К другой форме относится деформирующий или ревматоидоподобный артрит, который развивается бессимптомно у старых котиков и сопровождается значительной деструкцией субхондральной кости, нестабильностью сустава и его деформацией. Отмечается тяжелое, симметричное поражение подушек лап, запястных и плюсовых суставов. Наиболее частая причина невоспалительного заболевания суставов — дегенеративный артрит, развивающийся из-за травмы или нестабильности сустава. К другим причинам относятся гемартроз, опухоль, генетические нарушения или нарушения развития, недостаточное или избыточное питание или поступление питательных веществ и другие разнообразные причины (гипертрофическая остеопатия).

Отек

Отек указывает на наличие заболевания. При гипопроотеинемии общее содержание твердых структур в отечной жидкости составляет менее

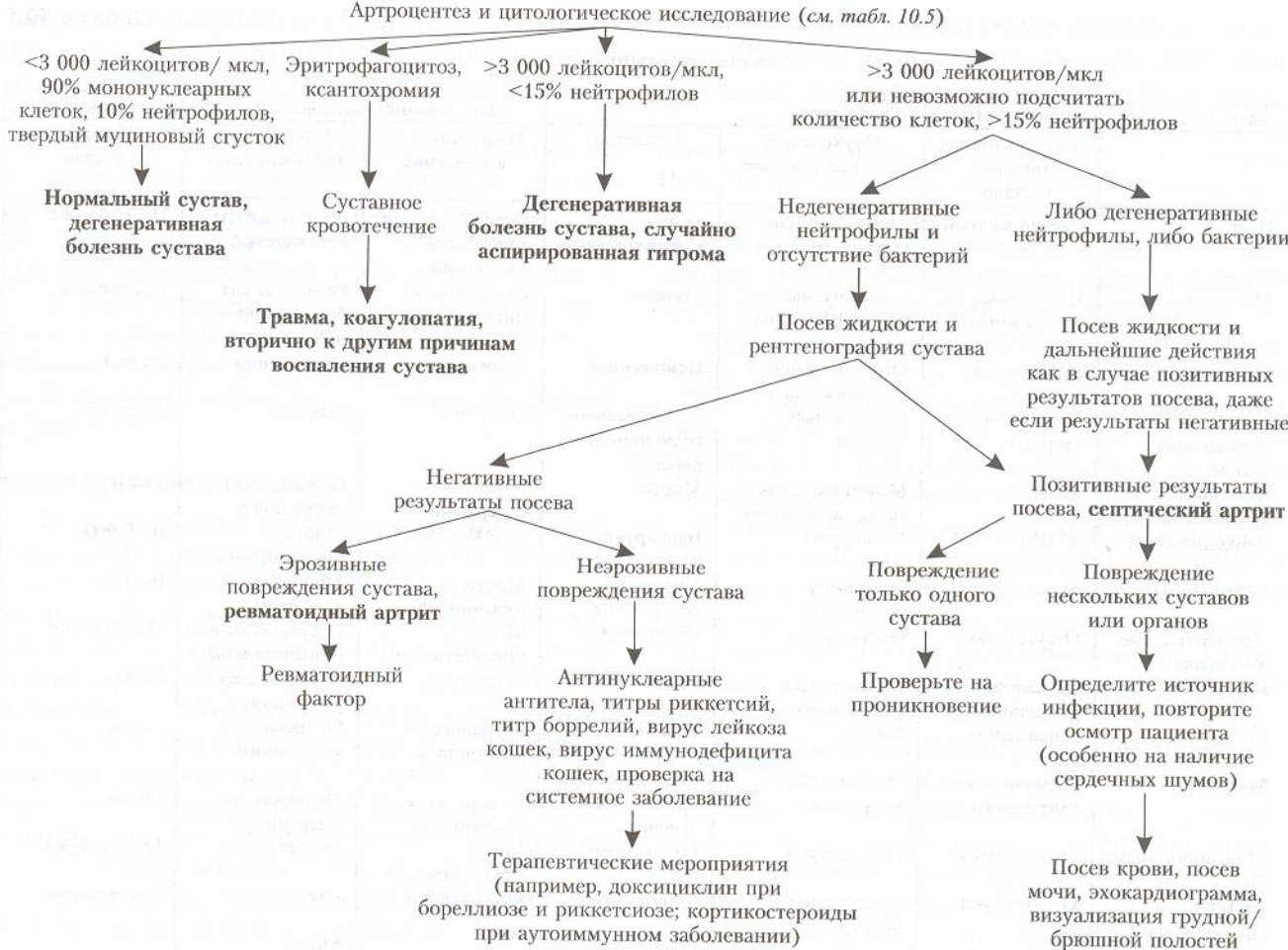


Рис. 10.7. Методы диагностики у животных с суставным выпотом.

1 г/мл, тогда как при венозном застое, лимфедеме или воспалении образуется жидкость с общим содержанием твердых структур выше 2,5 г/мл. В последнем случае по общему содержанию клеток и их дифференциации можно определить воспалительный (например, васкулит) или невоспалительный характер заболевания.

Местный отек обычно развивается при воспалительном процессе или при обструкции сосудов/лимфатических протоков (рис. 10.8).

При наличии лимфаденопатии необходимо взять аспирационную биопсию лимфатических узлов для проведения цитологического исследования и посева культуры. Врожденные или приобретенные артериовенозные соустья обнаруживаются редко, но могут стать причиной местного отека. Он распознается по вибрации или шумам, с помощью ультразвукографии или ангиографии. Приобретенная недостаточность лимфатической системы в результате травм, хирургического вмешательства или локальных инфекций обычно сопровождается местным отеком. При острых нарушениях нет необходимости в лимфангиограмме. Однако аспирация тонкой иглой пораженных тка-

ней или региональных лимфатических узлов, а также аспирация жидкости, образующейся при отеке, могут быть полезны для диагностики. Иногда при обструкции или воспалении лимфатических протоков лимфатический тяж пальпируется. У молодых животных врожденная мальформация или дегенеративные лимфатические нарушения могут стать причиной развития лимфедемы; иногда лимфатические узлы атрофированы или отсутствуют. Чаще всего встречается отек конечностей и крестцовой области. У больных животных развивается заметный отек (единичный или множественный), который не вызывает значительного ограничения подвижности.

Генерализованный отек или анасарка обычно ограничивают дееспособность, особенно при отеке конечностей (рис. 10.9).

К основным причинам относятся гипергидратация, правосторонняя застойная сердечная недостаточность и гипоальбуминемия (табл. 10.6).

Обычно ятрогенная гипергидратация при отсутствии других факторов (например, гипоальбуминемии, олигурии/анурии) не сопровождается заметным генерализованным отеком. Ятрогенный ге-

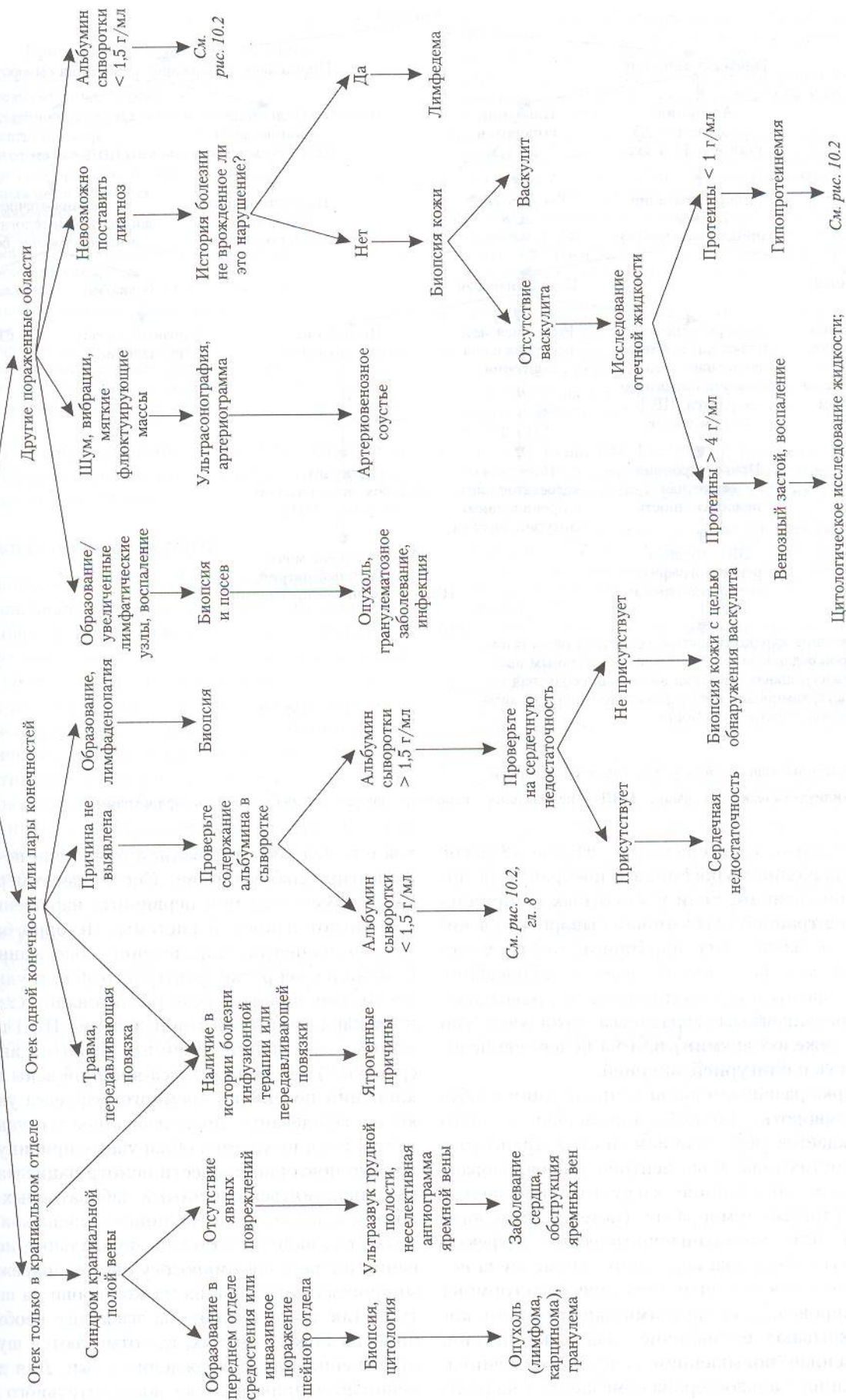


Рис. 10.8. Методы диагностики у животных с региональным или местным отеком.

Гипоальбуминемия

Альбумин
сыворотки < 2,5
г/дл и > 1,5 г/мл

Гипергидратация
(ложная
гипоальбуминемия)

Ятрогенная

Прекращение
инфузионной
терапии и
наблюдение за
пациентом

Проверьте наличие
пульсации яремной
вены, нарушения
печеночно-яремного
рефлекса, ЦВД
> 8 см вод.ст.

Правосторонняя
сердечная
недостаточность

ЭКГ, грудная
рентгенография,
эхокардиограмма

Альбумин
сыворотки < 1,5 г/мл

См. рис. 10.2,
гл. 8

Патологическая

Ренальная или
постренальная
азотемия

Почечная
недостаточность
с проявлениями
олигурии/анурии

Нормальное содержание альбумина сыворотки

Пульсация
яремной вены,
ЦВД > 8 см вод.ст.

Правосторонняя
сердечная
недостаточность

Отсутствие пульсации
яремной вены,
ЦВД < 8 см вод.ст.

Анализ отечной
жидкости (цитологический
и на содержание белка)

> 4 г белка/мл

Венозный застой,
воспаление

< 1 г белка/мл

См. рис. 10.

Ни одно из
этих нарушений

Васкулит,
синдром неадекватной
секреции АДН

Удельный вес мочи,
сывороточный натрий,
ЦВД, применение препаратов

Скрытое течение кардиомиопатии, сердечная недостаточность, сопровождающаяся повышенным сердечным выбросом (анемия), правосторонняя застойная сердечная недостаточность, тампонада перикардиальной полости, ограничение перикардиальной полости

Рис. 10.9. Методы диагностики у животных с анасаркой.

АДН — антидиуретический гормон, ЦВД — центральное венозное давление, ЭКГ — электрокардиограмма.

нерализованный отек спадает в течение 48 часов после назначения фуросемида и прекращения инфузионной терапии. Если у животных с нормальной концентрацией альбумина в сыворотке развивается отек из-за гипергидратации, то это зачастую указывает на скрытое течение заболевания сердца, сердечную недостаточность, сопровождающуюся повышенным сердечным выбросом (по причине тяжелой анемии) или на почечную недостаточность с олигурией/анурией.

Анасарка развивается при концентрации альбумина в сыворотке 1,5 г/мл или меньше и часто сопровождается образованием чистых транссудатов в полостях тела. У пациентов с генерализованным отеком по причине васкулита отмечаются околососудистые геморрагии (петехии, микрогематурия) или микроангиопатические эффекты (шизоциты). Задержка воды в организме из-за неадекватной секреции антидиуретического гормона (гл. 6) сопровождается другими нарушениями, которые скрывают ее наличие. Задержка натрия, обусловленная повышением содержания ренина, ангиотензина и альдостерона отмечается у пациен-

тов с тяжелым заболеванием почек или печени на фоне гипоальбуминемии. Системная гипертензия часто отмечается при первичных нарушениях ренин-ангиотензиновой системы. История болезни, осмотр пациента, определение содержания альбумина в сыворотке, рентгенография грудной полости, кардиологические исследования (т. е. ЭКГ и эхокардиография) и определение ЦВД помогают в установлении причины развития анасарки (рис. 10.9). Наличие пульса яремной вены или отклонений печеночно-яремного рефлекса указывают на заболевание, локализованное в грудной полости. Если не удастся обнаружить причину, необходимо повторно провести осмотр пациента и еще раз ознакомиться с данными лабораторных исследований, делая акцент на поиске признаков васкулита (т. е. наличие петехий, фундальные исследования на наличие микрососудистых повреждений, микрогематурия, анализ мазков крови на шизоциты). Для исследования на васкулит необходима биопсия кожи в местах, где отмечаются шумовые проявления или повреждения кожи. Для дифференциации причин отека воспалительного харак-

Причины, вызывающие анасарку

Ятрогенная гипергидратация

Неправильно подсчитанная или назначенная инфузионная терапия

Острая почечная недостаточность

Анурия при проведении инфузионной терапии

Печеночная недостаточность

Гипоальбуминемия

Портальная гипертензия

Повышение задержки натрия и воды в организме

Нефротический синдром

Гипоальбуминемия

Повышение задержки натрия и воды в организме

Васкулит

Повышение проницаемости сосудов

Аутоиммунный (например, системная красная волчанка)

Инфекционные заболевания (например, риккетсиоз)

Реакция гиперчувствительности

тера от гипоальбуминемии проводится забор жидкости, образовавшейся при отеке, и исследование ее на содержание белка.

Виды мошоночного выпота

Мошоночный выпот обычно образуется, когда абдоминальная жидкость попадает в мошонку через паховые кольца. Тяжелое течение орхита или перекрут яичек также становятся причиной и часто диагностируются с помощью ультразвукографического исследования и цитологического исследования аспирированного материала. Причиной мошоночного отека может быть васкулит (например, при пятнистой лихорадке Скалистых гор), поэтому важно провести обследование на наличие системной инфекции. При локализации выпота в мошонке можно применить кастрацию в качестве диагностического и терапевтического метода.

Литература

Aronson MG, Schunk KL, Carpenter JL, et al: Clinical and pathologic features of thymoma in 15 dogs. JAMVA 1984; 184:1355–1364.

Berg RL: Pericardial effusion in the dog: A review of 42 cases. J

Bolton OR, Ettinger SJ: Peripheral edema. In Ettinger SJ (ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp. 41–45.

Bunch SE: Abdominal effusion. In Ford RB (ed): Clinical Signs and Diagnosis in Small Animal Practice. New York, Churchill Livingstone, 1988, pp. 52–540.

Center SA: Pathophysiology of liver disease: Normal and abnormal function. In Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al (eds): Strombeck's Small Animal Gastroenterology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 553–632.

Edwards NJ: The diagnostic value of pericardial fluid pH determination. J Am Anim Hosp Assoc 1996; 32:63–67.

Forrester SD, Possum TW: Pleural effusions: Pathophysiology and diagnostic considerations. Comp Contin Educ 1988; 10:121–136.

Fossum TW, Birchard SJ, Jacobs RM: Chylothorax in 34 dogs. JAMVA 1986; 188:1315–1318.

Fossum TW, Forrester SD, Swenson CL, et al: Chylothorax in cats: 37 cases (1969–1989). JAMVA 1991; 198:672–678.

Fossum TW, King LA, Miller M, et al: Lymphedema: Clinical signs, diagnosis, and treatment. J Vet Intern Med 1992; 6:312–319.

Fossum TW, Jacobs RM, Birchard SJ: Evaluation of cholesterol and triglyceride concentrations in differentiating chylous and nonchylous pleural effusions in dogs and cats. JAMVA 1986; 188:49–51.

Gores BR, Berg J, Carpenter JL, et al: Chylous ascites in cats: Nine cases (1978–1993). JAMVA 1994; 205:1161–1164.

Kolata RJ: Diagnostic abdominal paracentesis and lavage: Experimental and clinical evaluations in the dog. JAMVA 1976; 168:697–705.

Miller MW, Fossum TW: Pericardial disease. In Bonagura JD (ed): Kirk's Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 725–731.

Montgomery RD, Long IR, Milton JL, et al: Comparison of aerobic culturette, synovial membrane biopsy, and blood culture medium in detection of canine bacterial arthritis. Vet Surg 1989; 18:300–303.

Pedersen NC, Pool RR, O'Brien T: Feline chronic progressive polyarthritis. Am J Vet Res 1980; 41:522–535.

Rush JE, Keene BW, Fox PR: Pericardial disease in the cat: A retrospective evaluation of 66 cases. J Am Anim Hosp Assoc 1990; 26:39–46.

Sherding RG: Diseases of the pleural cavity. In Sherding RG (ed): The Cat, Diseases and Management. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp. 1053–1091.

Steyn PF, Wittum TE: Radiographic, epidemiologic, and clinical aspects of simultaneous pleural and peritoneal effusions in dogs and cats: 48 cases (1982–1991). JAMVA 1993; 202:307–312.

Suess RP, Flanders JA, Beck KA, et al: Constrictive pleuritis in cats with Chylothorax: 10 cases (1983–1991). J Am Anim

Нарушения дыхательной системы

- **Нарушения дыхательной функции**
Диспноэ (одышка)
Наиболее эффективные тесты
Кашель, включая кровохарканье
Выделения из носовой полости, чихание и носовое кровотечение
- **Рентгенография носовой полости**
- **Риноскопия**
- **Лаваж носовой полости**
- **Пункционная биопсия носовой полости**
- **Биопсия слизистой носовой полости**
- **Аспирационная биопсия носовой полости тонкой иглой**
- **Диагностическая ринотомия**
- **Серологическое исследование на грибковую инфекцию носовой полости**
- **Тесты на коагуляцию при носовом кровотечении**
- **Осмотр гортани и глотки**
- **Рентгенография трахеи и грудной полости**
- **Транстрахеальная аспирация**
- **Бронхоальвеолярный лаваж**
- **Трахеобронхоскопия**
- **Исследование фекалий**
- **Воронкообразный аппарат Берманна**
- **Аспирационная биопсия легких**
- **Серологические исследования на заболевания легких**
- **Газовый состав артериальной крови**
Парциальное давление кислорода
Парциальное давление углекислого газа
Диагностическая оценка содержания газов крови
- **Парциальное давление кислорода в венозной крови**
- **Пульсовая оксиметрия**
- **Торакоцентез**
- **Торакотомия**

НАРУШЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Диспноэ (одышка)

Диспноэ (одышка) — это неадекватность дыхательных движений, связанная с их количеством, ритмом и характером. Оно часто отмечается при многих заболеваниях как дыхательной, так и других систем (Kuehn and Roudebush, 1991a). Диагностику начинают с осмотра животного. У пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательной системы отмечается усиление глубины дыхания, частоты дыхательных движений. При динамической обструкции (например, параличе гортани), локализующейся краниально ко входу в грудную полость (т.е. в верхних воздухоносных путях), отмечается усиление дыхательных движений при вдохе. Динамическая обструкция (например, спадение стенок трахеи), локализующаяся каудально ко входу в грудную полость (т.е. в нижних воздухоносных путях), вызывает усиление дыхательных движений при выдохе. При обструкции носовой полости изменение интенсивности дыхательных движений происходит только в том случае, когда животное не может дышать через ротовую полость. Выявление при аускультации свистящего

дыхания указывает на обструкцию, но у пациентов с обструкцией дыхательных путей не всегда отмечается свистящее дыхание. Монофоническое свистящее дыхание (одного тона) может отмечаться у животных с удлиненным мягким небом. В других случаях оно может иметь множество тонов (полифоническое свистящее дыхание) и может аускультироваться, например, у кошек с астмой.

При диспноэ, вызванном нарушениями, не связанными с дыхательной системой (например, при тяжелой анемии или тяжелом метаболическом ацидозе), *внешне* характер дыхательных движений может быть как при обструкции, с усилением интенсивности нормальных легочных звуков (например, бронховезикулярных шумов), но отсутствием свистящего дыхания.

Заболевания, ограничивающие расправление легких, вызывают ограничение дыхательных движений, которые характеризуются повышением частоты, но нормальной или сниженной глубиной с усилением интенсивности вдоха или без него. При аускультации отмечаются крепитирующие хрипы, особенно при вдохе, или же полностью отсутствуют легочные звуки при некоторых рестриктивных

Причины диспноэ (одышки)

Нарушения дыхательной системы	
Обструктивные нарушения вентиляции легких	Отек легких
Заболевания верхних воздухоносных путей	Пневмония (вирусная, бактериальная, грибковая)
Носовая полость (только в случае, когда пациент не может дышать через рот)	Аспирационная пневмония
Стеноз ноздрей	Паразитарный пневмонит
Опухоль	Аллергическое заболевание легких
Грибковая гранулема	Эозинофильный инфильтрат легкого
Инородное тело	Легочное кровоотечение
Травма	Опухоль
Носовое кровоотечение (сгустки крови)	Рестриктивные нарушения вентиляции легких
Носоглотка	Заболевания легких
Инородное тело	Фиброз легких
Опухоль	Отек легких
Глотка	Интерстициальная пневмония
Удлиненное/отечное мягкое небо	Эозинофильный инфильтрат легкого
Отек глотки	Заболевания плевральной полости или брюшной стенки
Инородное тело	Пневмоторакс
Опухоль	Плевральный выпот
Глоточные полипы (кошки)	Грыжа
Гортань	Плевроперитонеальная
Паралич гортани	Перикардиоперитонеальная
Отек гортани	Краниальное смещение диафрагмы
Спадение стенок гортани	Образование в брюшной полости
Ларингоспазм	Абдоминальный выпот
Выворот мешочка гортани	Расширение желудка
Инородное тело	Травма
Опухоль	Перелом(ы) ребер
Трахея	«Болтающаяся» грудная клетка
Спадение шейного отдела трахеи	Опухоль
Инородное тело	Средостения
Опухоль	Стенки грудной клетки
Стеноз	Ожирение
Компрессия с внешней стороны	Нереспираторные заболевания
Травматическое повреждение	Заболевания сосудов
Заболевания нижних воздухоносных путей	Дирофиляриаз
Трахея	Легочная эмболия
Спадение грудного отдела трахеи	Заболевания сердца
Инородное тело	Гематологические нарушения
Опухоль	Анемия (тяжелая, не истинное диспноэ)
Стеноз	Меттемоглобинемия
Компрессия с внешней стороны (опухоль или гранулема)	Метаболические нарушения
Паразитарное заболевание (<i>Oslerius osleri</i>)	Ацидоз (не истинное диспноэ)
Центральные бронхи	Шок
Спадение бронхов	Тепловой удар
Инородное тело	Неврологические и нервно-мышечные заболевания
Опухоль	Центральная нервная система
Стеноз	Травма головы
Компрессия с внешней стороны (опухоль, гранулема, прикорневой лимфаденит, увеличение левого предсердия)	Воспалительные заболевания
Паразитарное заболевание (<i>Oslerius osleri</i>)	Опухоль
Самые нижние дыхательные пути и паренхима легких	Нервно-мышечные заболевания, вовлекающие дыхательную мускулатуру
Бронхиальные заболевания	Тяжелая псевдопаралитическая миастения
Хронический бронхит (собаки)	Полимиопатия
Бронхиальная астма (кошки)	Невропатия
	Острый идиопатический полирадикулоневрит

заболеваниях дыхательной системы (например, при пневмотораксе, гидротораксе). Могут возникнуть затруднения при аускультации легочных паренхиматозных нарушений, особенно у животных мелких пород с маленьким дыхательным объемом легких. У таких пациентов, несмотря на нормальные легочные звуки при аускультации, при рент-

генографии грудной клетки может быть выявлено существенное паренхиматозное заболевание легких. Не всегда можно определить четкие различия между дыханием при обструктивных нарушениях и при рестриктивных; характер дыхания зависит от относительной степени патологических изменений в пораженных тканях. Например, у собаки с

тяжелой формой отека легких могут присутствовать обструктивное (жидкость в дыхательных путях) и рестриктивное (интерстициальная жидкость) нарушения вентиляции легких.

У пациентов с такими нарушениями, как «блуждающая» грудная клетка, иногда отмечается парадоксальное дыхание (т.е. когда часть грудной клетки спадает при вдохе и расправляется при выдохе). При легочных сосудистых заболеваниях могут проявляться или инспираторное диспноэ, или смешанное инспираторное и экспираторное диспноэ.

Основные причины диспноэ перечислены в табл. 11.1.

Наиболее эффективные тесты

После установления локализации нарушения вентиляции легких при осмотре пациента следующим наиболее эффективным диагностическим шагом обычно является рентгенографическое исследование трахеи и грудной полости (рис. 11.1).

Примеч.: Хотя спадение трахеи может быть диагностировано с помощью рентгенографии, это нарушение не исключается по результатам рентгенографии даже в случае, когда сделаны снимки на вдохе и выдохе. Для постановки диагноза может потребоваться флюороскопия или трахеобронхоскопия. Если результаты рентгенографии указывают на необходимость цитологического исследования или посева культуры нижних воздухоносных путей, то можно воспользоваться такими методами, как транстрахеальная аспирация, бронхоальвеолярный лаваж или трансторакальная аспирация тонкой иглой (*Соответствующие подразделы*), особенно если у пациента отмечается кашель (Rebar et al., 1992). При обструкции верхних воздухоносных путей эффективны фарингоскопия и ларингоскопия. Трахеобронхоскопия поможет при локализации нарушений в трахее и бронхах, особенно при диагностике таких обструктивных нарушений вентиляции легких, как спадение трахеи, а также позволит поставить диагноз при большинстве нарушений, локализованных в глотке и гортани (рис. 11.1). Наличие плеврального выпота указывает на необходимость проведения лабораторного исследования жидкости (гл. 10). При подозрении на диروفилариоз необходимо провести тест Кнотта, тест фильтрации или тест на антиген *Dirofilaria immitis* (или на антитела у кошек). Хотя такие исследования фекалий, как флотационный метод и анализ Берманна редко являются диагностическими, но они недорогие и неинвазивные, а также с их помощью можно точно диагностировать наличие паразитарных заболеваний дыхательной системы. У собак могут быть эффективными серологические исследования на системные микозы за исключением гистоплазмоза (гл. 15).

Полезно исследовать общий анализ крови, но он редко является диагностическим. У собак при аллергических или паразитарных заболеваниях иногда отмечается эозинофилия, что не характерно для кошек (Moise et al., 1989). Также может возникать диспноэ по причине тяжелой анемии. У большинства таких пациентов биохимический анализ сыворотки и анализ на содержание газов в артериальной крови менее рентабельны, за исклю-

Таблица 11.2

Причины, вызывающие кашель у собак и кошек

Заболевания носовой полости/придаточной полости носа с носовыми истечениями

(табл. 11.3)

Глотка/гортань

Травма

Иородное тело

Инфекция (бактериальная или вирусная)

Опухоль

Паралич гортани (врожденный или приобретенный)

Выворот мешочков гортани

Спадение гортани

Гранулематозный ларингит

Эозинофильная гранулема

Трахея/нижние дыхательные пути

Травма

Иородное тело

Аллергия (аллергические бронхит/астма)

Инфекция

Вирусная (табл. 11.3)

Бактериальная (*Bordetella bronchiseptica*)

Паразитарная (виды *Filaroides*, *Oslerus osleri*, *Capillaria aerophilus*)

Аномалии (спадение, гипоплазия, первичная цилиарная дискинезия, сегментальный стеноз, компрессия с внешней стороны органа — левое предсердие, опухоль)

Опухоль (остеохондральная дисплазия — остеохондрома)

Дегенеративные заболевания (бронхоэктаз)

Паренхиматозные заболевания легких

Травма

Аллергия (эозинофильный инфильтрат легкого)

Инфекция

Вирусная (табл. 11.3)

Бактериальная

Грибковая (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, виды *Aspergillus*)

Простейшие (*Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*)

Паразитарная (*Filaroides hirthi*, *Filaroides milksi*, *Dirofilaria immitis*, *Angiostrongylus vasorum*, *Paragonimus kellicotti*)

Дегенеративные заболевания (эмфизема)

Опухоль (первичная или метастатическая)

Неинфекционные гранулематозные расстройства (эозинофильный легочный гранулематоз, легочный лимфоматозный гранулематоз)

Сердечно-сосудистые заболевания

Отек легких

Увеличение левого предсердия, вызывающее компрессию бронхов

Тромбоэмболия (диروفилариоз, гипернадпочечниковый синдром, нефропатия с потерей белка, опухоль, заболевание сердца)

Медиастинальные заболевания (вызывающие сдавление дыхательных путей)

Лимфосаркома (особенно у кошек)

Тимома

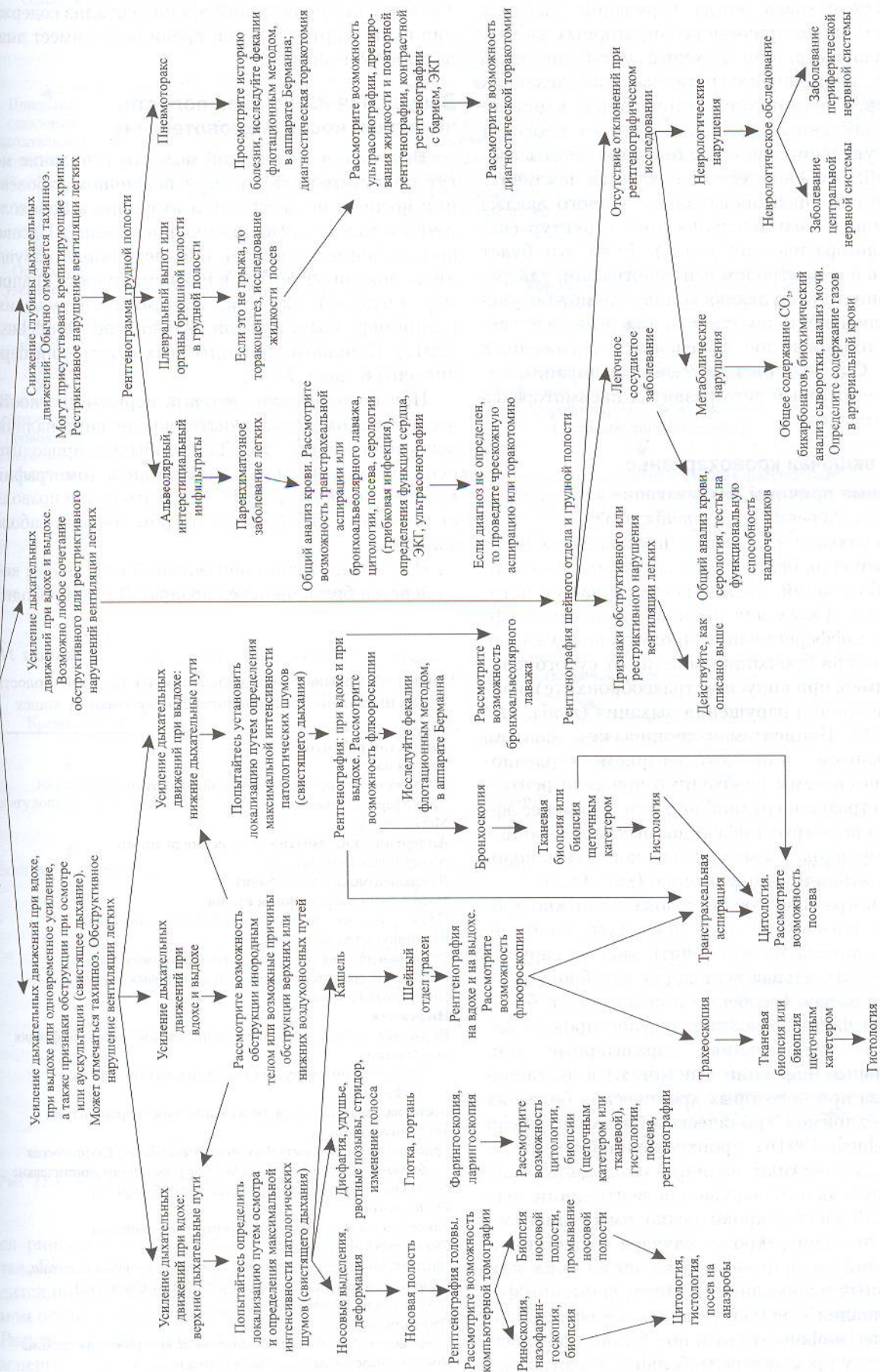


Рис. 11.1. Методы диагностики при одышке и тахипнозе у собак и кошек. ЭКГ — электрокардиограмма.

ением тех случаев, когда нарушение дыхания происходит не по причине респираторных заболеваний (например, при тяжелом метаболическом ацидозе). При инфильтративных заболеваниях (например, бластомикозе, гистоплазмозе, карциноме) для постановки диагноза обычно проводят чрескожную аспирационную биопсию легких тонкой иглой, особенно если не удастся поставить диагноз с помощью бронхоальвеолярного лаважа и аспирации более поверхностных структур (например, лимфатических узлов). Если это будет проходить под контролем рентгенографии, ультразвукографии или флюороскопии, то можно увеличить вероятность постановки диагноза путем аспирации тонкой иглой выделений с пораженных участков. Однако при проведении аспирации существует некоторый риск развития пневмоторакса или гемоторакса.

Кашель, включая кровохарканье

Основные причины, вызывающие кашель у собак и кошек, перечислены в *табл. 11.2*.

Для исключения болезней, протекающих в определенный срок без лечения, заразных, инфекционных заболеваний, прежде всего изучается история болезни. Также для постановки диагноза эффективна дифференциация продуктивного кашля (например, при бронхопневмонии) от сухого кашля (например, при вирусном трахеобронхите) и определение причин нарушения дыхания (*табл. 11.1* и *рис. 11.1*). Пациентам с хроническим кашлем, кровохарканьем или заболеванием сердечно-сосудистой системы необходимо провести рентгенографию трахеи и грудной полости, что менее эффективно при острых инфекционных заболеваниях трахеи и бронхов, кроме случаев, когда есть подозрения на вторичную пневмонию (*рис. 11.2*).

Рентгенографическое исследование можно провести для диагностики спадения трахеи, но это не позволит однозначно исключить данное нарушение. Транстрахеальная аспирация или бронхоальвеолярный лаваж (особенно в сочетании с бронхоскопией) часто позволяют диагностировать аллергические заболевания, паразитарные или бактериальные инфекции и помогают в постановке диагноза при некоторых хронических болезнях бронхов (например, хроническом бронхите; Kuehn and Roudebush, 1991b). Бронхоскопия часто требуется для диагностики наличия инородного тела или обструктивного нарушения вентиляции легких. Общий анализ крови редко имеет диагностическое значение, кроме случаев выраженной эозинофилии (например, при аллергических или паразитарных заболеваниях). Метод флотации фекалий и анализ с использованием аппарата Берманна менее информативны, но обычно проводятся, поскольку просты и рентабельны. У пациентов

с кашлем без проявлений диспноэ анализ содержания газов в артериальной крови редко имеет диагностическое значение.

Выделения из носовой полости, чихание и носовое кровотечение

Выделения из носовой полости и чихание могут присутствовать как при первичном заболевании носовой полости, так и вторично к бронхолегочным болезням (например, пневмония). Носовое кровотечение возникает при первичных нарушениях, локализующихся в носовой полости (например, опухоль) или при системных нарушениях (например, коагулопатия; Kuehn and Roudebush, 1991c). Основные причины этих нарушений перечислены в *табл. 11.3*.

При носовом кровотечении первым диагностическим шагом должно быть определение наличия коагулопатии (*гл. 5*). Далее обычно проводится рентгенография (или компьютерная томография) носовой полости (*рис. 11.3*), но это редко позволяет поставить диагноз при остром течении заболевания.

При обнаружении образований или лизиса кости берется биопсия через ноздрю. Далее проводит-

Таблица 11.3

Причины, вызывающие выделения из носовой полости, чихание и носовое кровотечение у собак и кошек

Аномалии развития
Волчья пасть
Фистула между ротовой и носовой полостью
Крикофарингеальная ахалазия
Мегазофагус
Аллергические/иммунологические реакции
Аллергический ринит
Лимфоплазмоцитарный ринит
Нарушения свертывания крови
Недостаточность фактора свертывания (врожденная или приобретенная)
Тромбоцитопения (инфекционная и аутоиммунная)
Поражение сосудистой стенки (травма и васкулит)
Инородные тела/травма
Инфекции
Вирусные. Собаки: чума, паргрипп, аденовирусная инфекция второго типа
Кошки: герпесвирусная инфекция, калицивирусная инфекция
Бактериальные, включая заболевание зубов, хронический риносинусит кошек
Грибковые: виды <i>Aspergillus</i> , виды <i>Penicillium</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Rinosporidium seeberi</i> ; другие оппортунистические грибковые инфекции встречаются редко (например, <i>Trichosporon</i>)
Риккетсиозы (<i>Ehrlichia canis</i> , пятнистая лихорадка Скалистых гор)
Паразитарные (<i>Pneumonyssoides caninum</i> , <i>Linguatula serrata</i> , <i>Capillaria aerophilia</i> , <i>Syngamus ierei</i> , виды <i>Cuterebra</i>)
Другие (виды <i>Chlamydia</i>)
Опухоли/полипы
Карциномы, саркомы, трансмиссивная венерическая саркома
Полипы (назофарингеальные у кошек)

Ознакомьтесь еще раз с историей болезни (заразные инфекционные заболевания), повторно проведите осмотр пациента

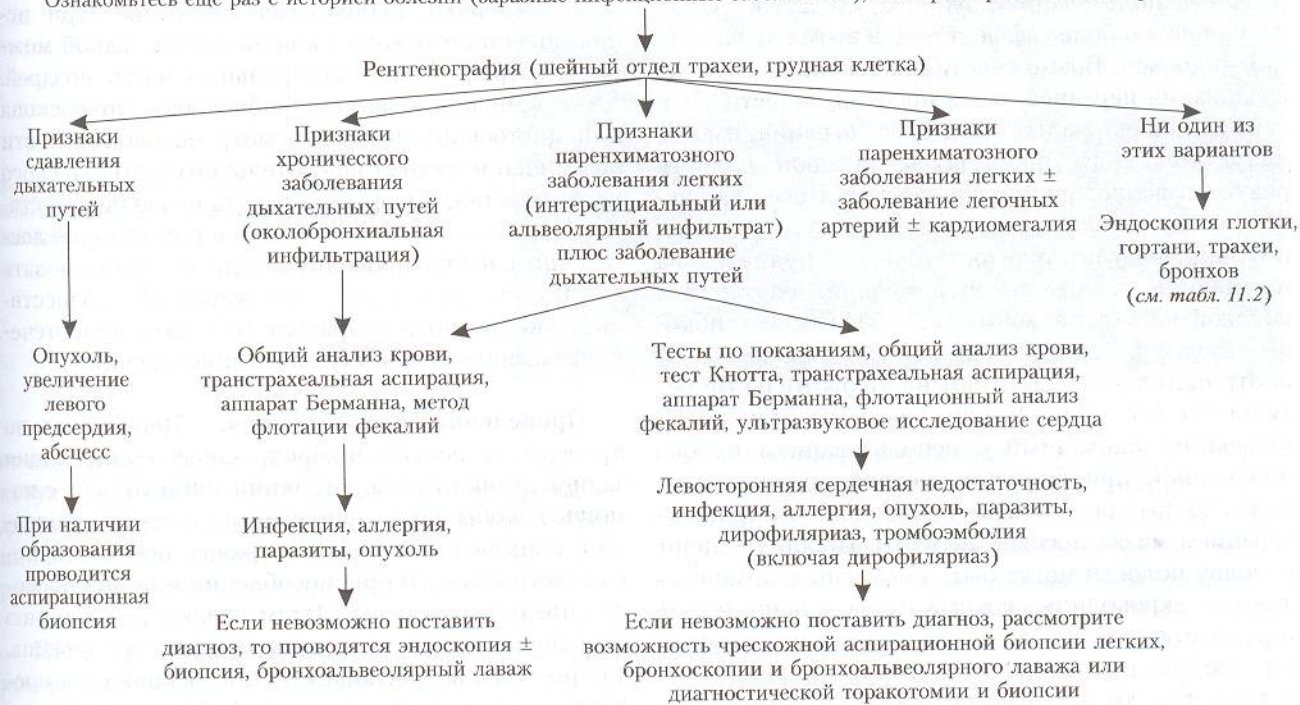


Рис. 11.2. Методы диагностики при кашле у собак и кошек.

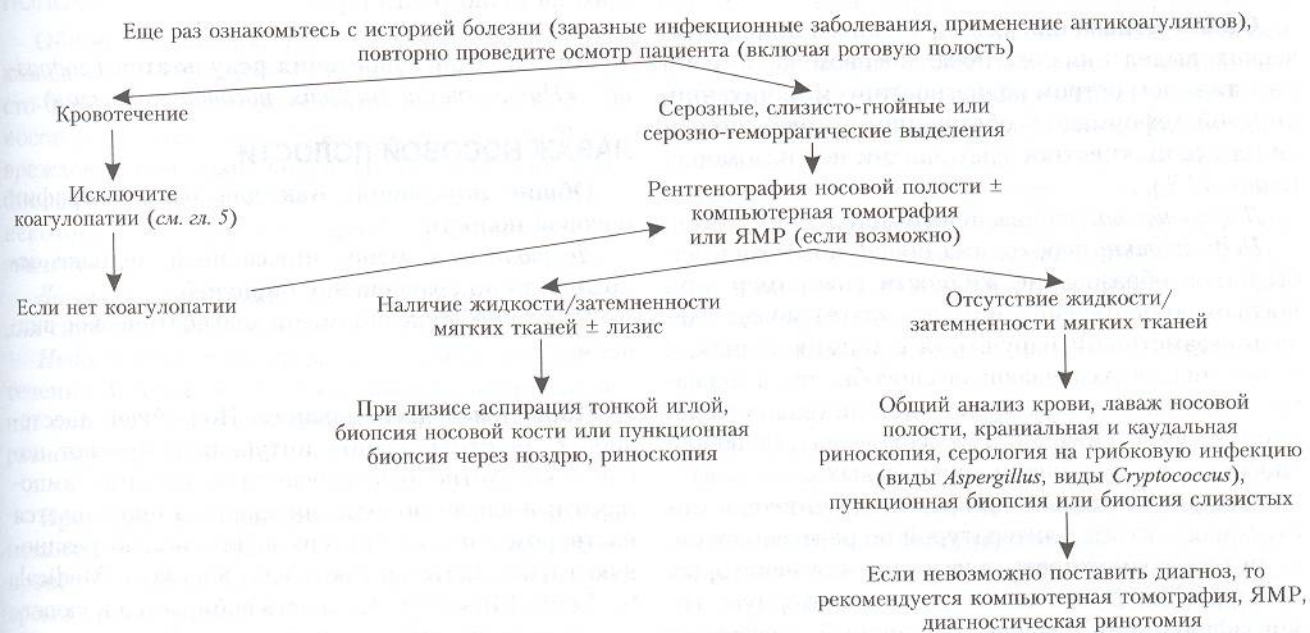


Рис. 11.3. Методы диагностики при наличии выделений/кровотечения из носовой полости. ЯМР — ядерно-магнитный резонанс.

ся риноскопия на проверку наличия инородных тел. Ее можно осуществить, пока животное находится под наркозом для рентгенографии. При прямом осмотре можно выявить половозрелые формы *Pneumonyssoides caninum*. Серологический тест на аспергиллез носовой полости может быть ложно-

отрицательным и по его результатам не стоит ставить диагноз (гл. 15). Прямой осмотр носовой полости (дорсальный и вентральный проходы) можно провести с помощью жесткого или гибкого эндоскопа (подраздел «Риноскопия»). Носоглотка и задняя часть носовой полости могут быть осмот-

рены с использованием зубного зеркала и ручного фонарика, но более эффективен в этом случае гибкий эндоскоп. Возможности эндоскопического исследования передней части носовой полости у собак и кошек малых размеров ограничиваются диаметром эндоскопа. Лаваж носовой полости редко позволяет поставить диагноз. Посев на бактерии обычно не рекомендуется проводить; интерпретация результатов достаточно затруднительна по причине значительной популяции бактерий в носовой полости в норме (гл. 15). Посев грибковых культур на аспергиллез может дать как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты (гл. 15). Обычно посев на грибковую инфекцию, сделанный с использованием пробы, полученной при биопсии носовой полости, дает более точные результаты по сравнению с использованием мазка носовой полости. Пробы биопсии носовой полости могут быть получены с помощью зажима «крокодил», зажима для биопсии матки или катетера. Если эти исследования не позволяют поставить диагноз, и состояние пациента не изменяется, то необходимо провести компьютерную томографию или диагностическую ринотомию.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ

Общие показания. Она проводится при хронических выделениях из носа, носовом кровотечении, тяжелом остром недиагностируемом чихании, лицевой деформации, обструкции носовой полости или если животное трет лапами нос или морду (табл. 11.3).

Достоинства: неинвазивный метод.

Недостатки: необходима общая анестезия; избыточное образование жидкости (например, при носовом кровотечении или экссудате) может сделать незаметными нарушения в мягких тканях, а также низкая разрешающая способность и невозможность рассмотреть мелкие детали (за исключением зубных снимков с высокой разрешающей способностью у кошек и собак малых размеров).

Для дополнительной информации читатели могут ознакомиться с литературой по рентгенологии. Если есть возможность, для уточнения некоторых деталей можно использовать компьютерную томографию или ядерно-магнитный резонанс (Codner et al., 1993).

РИНОСКОПИЯ

Общие показания. Как для рентгенографии носовой полости.

Достоинства: относительно неинвазивный метод, может проводиться после рентгенографии носовой полости (или компьютерной томографии) пока животное находится под наркозом, иногда позволяет поставить точный диагноз.

Недостатки: необходима анестезия. При использовании отоскопа с конической насадкой можно осмотреть только ростральную часть ноздрей. Даже с использованием фиброскопа, артроскопа или цистоскопа полный осмотр носовой полости ограничен и требует внимательного методического исследования, которое не всегда позволяет поставить диагноз. У маленьких собак риноскопию достаточно сложно проводить, если не использовать артроскоп. Необходимо обследование осуществлять аккуратно и стараться избежать кровотечения, которое может ухудшить поле зрения.

Проведение исследования. Первоначально проводится рентгенография, далее — риноскопия задней стенки путем ретракции мягкого неба с помощью скобы для овариоэктомии и осмотр площади с применением зубного зеркала, носоглоточного осветительного приспособления или фиброскопа (предпочтительно). Затем делают риноскопию передней части с помощью отоскопа, риноскопа, фиброскопа, артроскопа или цистоскопа (два последних более предпочтительны). Для цитологического, гистологического исследования или посева культуры можно использовать образцы, полученные при тканевой биопсии или биопсии с помощью щеточного катетера.

Анализ и интерпретация результатов (подраздел «Пункционная биопсия носовой полости»).

ЛАВАЖ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ

Общие показания. Как для рентгенографии носовой полости.

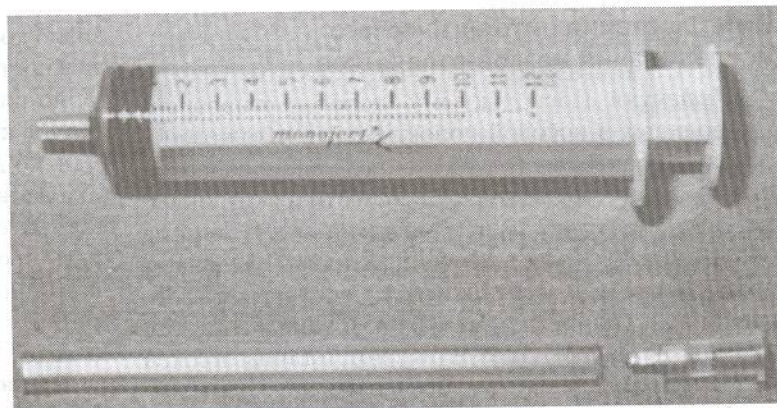
Достоинства: менее инвазивный, меньше осложнений по сравнению с биопсией.

Недостатки: редко имеет диагностическое значение.

Проведение исследования. Под общей анестезией с эндотрахеальной интубацией просвет носоглотки плотно перекрывается марлевыми тампонами и носовая полость интенсивно промывается раствором лактата Рингера через гибкую резиновую трубку (катетер Роб-Неля, Sherwood Medical, St. Louis, Missouri). Жидкость собирается в кюветку, расположенную около ноздрей. Иногда таким образом можно достать инородное тело из носовой полости из ноздрей или с марлевых тампонов в носоглотке.

Анализ. Собранная жидкость центрифугируется, и осадок окрашивается и исследуется. Для исследования на микроорганизмы (например, на виды *Cryptococcus*) предпочтительно использовать краситель Райта-Гимзы или окрашивание по Граму. Если жидкость, собранная при лаваже, име-

Фото 1. Эластичная трубка и основание иглы, используемые для получения образца биопсии носовой полости



ет вид экссудата, можно сделать ее посев на грибковую инфекцию. Посев на бактерии редко имеет диагностическое значение. При прямом исследовании собранной жидкости можно выявить половозрелые формы или личинки *P.caninum*.

Интерпретация результатов. При аллергическом рините может обнаруживаться большое количество эозинофилов (подраздел «Биопсия слизистой носовой полости»).

ПУНКЦИОННАЯ БИОПСИЯ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ

Общие показания. Пункционная биопсия показана как и для лаважа носовой полости. Она часто берется, если на рентгенографическом снимке носовой полости обнаруживается массовое повреждение или лизис кости. При отсутствии этого биопсия тоже может быть проведена, но только в некоторых случаях она имеет диагностическое значение.

Достоинства: можно получить образцы ткани для гистологического исследования.

Недостатки: процедура часто вызывает кровотечение, и хотя редко, но возможно проникновение катетера в решетчатую пластинку при неаккуратном ее проведении.

Проведение исследования. Если неизвестны показатели свертываемости крови, то необходимо провести анализ на содержание тромбоцитов, на время кровотечения со слизистых и активированного времени свертывания (гл. 5). Пункционная биопсия носовой полости проводится под общей анестезией с эндотрахеальной интубацией. Носоглотка так же перекрывается, как и при лаваже носовой полости. Для проведения биопсии используется либо трубка большого диаметра от постоянного катетера для периферических вен средних и крупных собак (постоянный катетер Соверейна, Monoject Division of Sherwood Medical, St. Louis, Missouri), либо полипропиленовый мочевого катетер № 8 (полипропиленовый катетер, Monoject

Division of Sherwood Medical, St. Louis, Missouri), обрезанный под углом 45° на расстоянии 12–15 см от конца, соединяющийся со шприцом. При использовании трубки большого диаметра она соединяется со шприцом через головку иглы шприца с предварительно удаленной иглой (фото 1).

Расстояние от ноздрей до медиального края глаза отмечается на трубке, чтобы примерно знать расстояние до решетчатой пластинки. Трубка вводится в поврежденные ткани, проводится аспирация, и трубка, содержащая ткань, удаляется. При использовании обрезанного катетера № 8 на нем делается такая же отметка, как и на трубке, и он активно проводится взад и вперед для отсоединения ткани; необходимо соблюдать осторожность, чтобы не ввести катетер в решетчатую пластинку. Далее присоединяется шприц с раствором лактата Рингера (35 мл для крупных собак, 10 мл для кошек и мелких собак) и отсоединившаяся ткань вымывается через ноздри или в носоглотку. Дополнительный материал может быть получен путем аспирации. Вместо трубки или катетера можно использовать кюретку для костей, зажим «крокодил» или зажим для биопсии матки.

Часть биоптата может быть использована для посева на грибковую инфекцию (гл. 15). Для цитологического исследования приготавливаются мазки-отпечатки, а оставшаяся ткань используется для гистологического исследования. После проведения биопсии возможно носовое кровотечение, но оно обычно проходит в течение 30 минут. Иногда кровотечение может быть обильным или длительным, или одновременно и обильным, и длительным. В этом случае место кровотечения можно прижать тампонами, погруженными в слабый раствор эпинефрина (1:10 000), а животное должно находиться под общей анестезией до остановки кровотечения.

Предупреждение! Ни в коем случае нельзя продвигать трубку за пределы уровня медиального края глаза, так как это может привести к перфорации решетчатой пластинки.

Инфекция. Поскольку и у здоровых животных, и у больных в носовой полости содержатся разнообразные бактерии (гл. 15), определение содержания бактерий редко имеет диагностическое значение. Виды *Aspergillus* и *Penicillium* могут иногда обнаруживаться как в носовой полости у здоровых животных, так и у животных с некоторыми заболеваниями (например, опухолью); таким образом, диагноз на аспергиллез или пенициллез должен быть подтвержден гистологическим исследованием. У кошек с хроническими носовыми истечениями обнаружение видов *Cryptococcus* обычно позволяет поставить диагноз (фото 2; «Цветной препарат 4Е»); однако виды *Cryptococcus* иногда культивируются из носовых смывов и у здоровых собак и кошек (Malik et al., 1997).

Опухоль. К наиболее часто встречающимся опухолям носовой полости относятся аденокарциномы и карциномы (фото 3), хотя иногда обнаруживаются круглоклеточные опухоли (т.е. трансмиссивная венерическая саркома, опухоль тучных клеток и лимфосаркома).

Также могут возникать другие злокачественные опухоли мезенхимы (например, фибросаркома, остеосаркома), но они менее эксфолиативны и их более сложно диагностировать цитологически (гл. 16).

Кровотечение. При носовом кровотечении содержание эритроцитов и лейкоцитов примерно эквивалентно содержанию их в цельной крови.

БИОПСИЯ СЛИЗИСТОЙ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ

Общие показания. Такая биопсия проводится, если невозможно поставить диагноз при наличии выделений из носовой полости и на рентгенографическом снимке отсутствуют образования или

лизис костей. Два заболевания, которые могут быть диагностированы данным методом — это лимфоцитарно-плазмоцитарный ринит и первичная цилиарная дискинезия (синдром неподвижных ресничек). Однако для постановки диагноза на последнее заболевание дополнительно необходима электронная микроскопия. Эта процедура также может быть проведена вместо глубокой биопсии при наличии носовых образований или литических поражений.

Проведение исследования. Образцы берутся биопсийным зажимом «крокодил», зажимом для биопсии матки или кюреткой для костей, фиксируются в формалине или, если есть необходимость в электронной микроскопии, в другом подходящем растворе, и исследуются.

АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ ТОНКОЙ ИГЛОЙ

Общие показания. Этот метод рекомендуется при разрушении носовых костей, когда возможно ввести иглу в носовую полость не через ноздри.

Достоинства: анестезия не требуется, и процедура минимально инвазивная.

Недостатки: некоторые опухоли (например, мезенхимные) характеризуются незначительной эксфолиацией.

Проведение исследования. Место лизиса кости определяется пальпацией или рентгенографией носовой полости. Игла № 23 или № 25 вводится в зону лизиса кости, и проводится аспирация. Образцы используются для цитологического исследования.

Интерпретация результатов (подраздел «Интерпретация цитологического исследования мазков-отпечатков»).

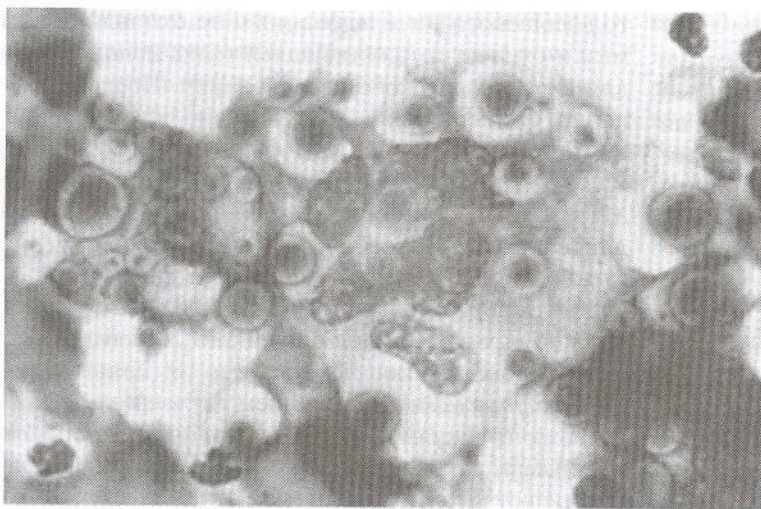


Фото 2. *Cryptococcus neoformans* в мазке-отпечатке образца, взятого при биопсии носовой полости

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РИНОТОМИЯ

Общие показания. Чихание, носовые выделения или носовое кровотечение, причина которых не была установлена ни одним из вышеописанных методов. Если есть возможность, то до диагностической ринотомии следует провести компьютерную томографию.

Достоинства: отличная возможность визуального исследования, возможность биопсии и посева культуры носовой полости и идентификации инородных тел.

Недостатки: инвазивная, болезненная процедура.

Проведение исследования. Описание процедуры читатели могут найти в книгах по хирургии. Мазки-отпечатки для цитологического исследования приготавливаются с использованием проб ткани. Делается посев ткани на грибковую инфекцию, пробы ткани фиксируются в формалине и используются для гистологического исследования.

СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА ГРИБКОВУЮ ИНФЕКЦИЮ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ

Общие показания. Хронические выделения из носовой полости неустановленного генеза, причиной которых предположительно являются аспергиллез или криптококкоз (и редко другие грибковые инфекции; *гл. 15*).

ТЕСТЫ НА КОАГУЛЯЦИЮ ПРИ НОСОВОМ КРОВОТЕЧЕНИИ

Общие показания. Эти тесты рекомендованы при кровотечении из носовой полости неустановленного генеза, особенно перед хирургическим вмешательством или агрессивной биопсией (*гл. 5*). Хроническое одностороннее носовое кровотечение

без системных проявлений геморрагий обычно характерно для первичного заболевания носовой полости; тесты на коагуляцию можно проводить, но это не обязательно. Однако при остром двустороннем кровотечении необходимо определить время кровотечения со слизистых и содержание тромбоцитов. Также разумно будет выяснить время свертывания крови.

ОСМОТР ГОРТАНИ И ГЛОТКИ

Общие показания. Свистящее дыхание или рвотные позывы, указывающие на нарушение, которое вызывает обструкцию верхних воздухоносных путей (например, носоглоточный полип, паралич гортани), или присутствие инородного тела.

Достоинства: при наличии полипов или инородных тел осмотр позволяет поставить точный диагноз и назначить лечение.

Недостатки: необходима анестезия.

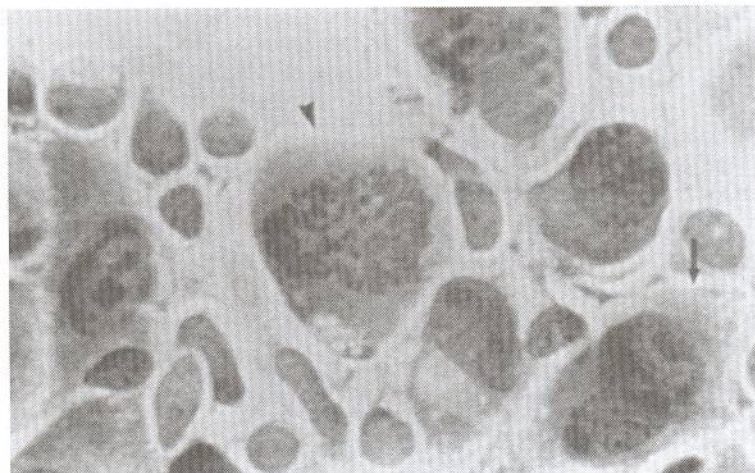
Проведение исследования. Животному дается легкий наркоз, и проводится наблюдение за движением хрящей гортани. В норме роговидные отростки черпаловидного хряща и голосовые связки должны расходиться во время вдоха и пассивно сходиться во время выдоха. При параличе гортани при вдохе не происходит расхождения этих элементов, а при сильном вдохе они остаются частично или полностью сомкнутыми. Осмотр глотки и носоглотки проводится аналогично тому, как осуществляется риноскопия задней стенки.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ТРАХЕИ И ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ

Общие показания. Хронический или острый кашель, другое бронхолегочное заболевание (используется на ранних этапах диагностики).

Достоинства: неинвазивный метод и часто позволяет определить локализацию нарушения.

Фото 3. Клетки карциномы (показаны стрелками) в мазке-отпечатке биоптата носовой полости. Обратите внимание на митотическую фигуру (указатель стрелки)



Недостатки: при острых воспалительных процессах (например, вирусном трахеобронхите) или при тромбоэмболии, не вызванной дирофиляриозом, редко имеет диагностическую ценность (LaRue and Murtaugh, 1990).

Проведение исследования и интерпретация результатов. Для дополнительной информации читателям предлагается ознакомиться с литературой по рентгенологии. Для лучшей визуализации легочных образований рекомендуется делать латеральные рентгенологические снимки с правой и с левой сторон (Steyn and Green, 1990).

ТРАНСТРАХЕАЛЬНАЯ АСПИРАЦИЯ

Общие показания. Такие же, как для рентгенографии грудной клетки.

Достоинства: относительно неинвазивный метод, даже пробы тканей трахеобронхиального дерева берутся без применения анестезии.

Недостатки: хотя не всегда, но могут возникать такие осложнения, как подкожная эмфизема на месте прокола иглой, перфорация пищевода, кровотечение и травмирование катетером нижних воздухоносных путей. Пробы не всегда точно отражают состояние нижних воздухоносных путей или легочное заболевание (например, бронхиолит, интерстициальная пневмония). Исследование противопоказано пациентам с тяжелыми расстройствами, так как процедура может ухудшить состояние пациента и привести к смертельному исходу.

Проведение исследования. Собаки часто позволяют провести транстрахеальную аспирацию без применения седативных средств, но можно использовать транквилизаторы (например, ацепромазин). Кошкам обычно внутривенно вводится кетамин в дозе 1–2 мг/кг; необходимо иметь доступ к кислороду, если произойдет остановка дыхания. Животное фиксируется в лежачем положении на груди.

После выбривания и подготовки хирургического поля в области гортани делается инъекция лидокаина в область перстневидно-щитовидной мембраны. Чрезигольный катетер (*Intracath, Deseret Medical Inc., Sandy, Utah. № 20* — для кошек и мелких собак, № 16 для средних и крупных собак) вводится через перстневидно-щитовидную мембрану и продвигается примерно до уровня основных бронхов. Для крупных собак также можно использовать стерильный полипропиленовый французский мочевого катетер № 3,5, который вводится с использованием иглы № 14. Если животное находится под анестезией, то катетер проводится через стерильный эндотрахеальный тубус (рекомендуется для кошек, если они находятся под анестезией).

В зависимости от размеров животного в катетер вводится стерильный раствор лактата Рингера в дозе 0,5–1,0 мл/кг (можно использовать 0,9-процентный физиологический раствор, но он вызывает большее повреждение клеток). После того как у животного начинается кашель, проводится аспирация. Похлопывание по грудной клетке после введения раствора может способствовать выведению мокроты из дыхательных путей. Обычно из дыхательных путей выводится только небольшое количество введенной жидкости. При использовании всасывающего насоса малого давления (< 5 мм рт. ст.) можно получить большее количество жидкости. Используя всасывающий насос, материал можно аспирировать в всасывающую камеру (всасывающий катетер *Du Lu, American Hospital Supply, McGraw Park, Illinois*). Насос позволяет многократно вводить определенные объемы физиологического раствора, пока проба не будет получена. Пробы аспирированного материала могут быть использованы для цитологического исследования и посева на аэробную, анаэробную и грибковую инфекцию. Рекомендуется использовать «открученные препараты» клеточного осадка отцентрифугированных проб, так как часто происходит разрушение клеток в неотцент-

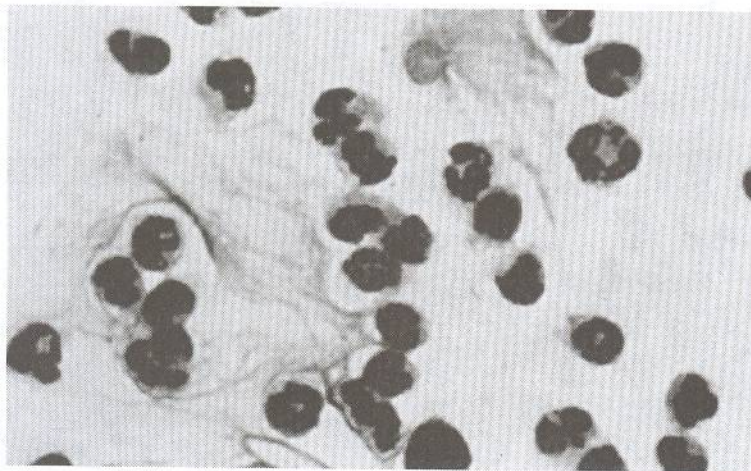
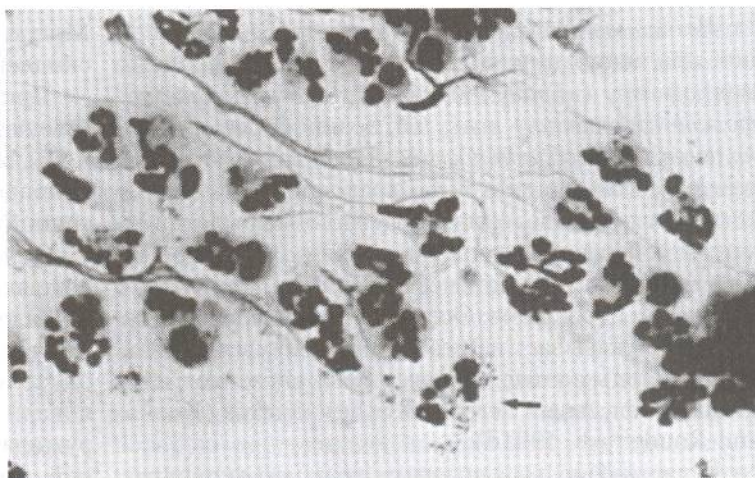


Фото 4. Проба, взятая у собаки с хроническим обструктивным нарушением вентиляции легких по причине спадения трахеи путем транстрахеальной аспирации и свидетельствующая о слизисто-гнойном воспалении.

Обратите внимание на большое количество недегенеративных нейтрофилов и обильное содержание слизи

Фото 5. Септическое воспаление в образце, полученном при транстрахеальной аспирации у собаки с бактериальной пневмонией.

Обратите внимание на большое количество дегенеративных форм нейтрофилов. Некоторые из них содержат внутриклеточные бактерии (указано стрелкой)



рифугированных пробах, которые в течение часа после взятия не были доставлены в лабораторию. Для приготовления открученного препарата клеточный осадок деревянной стороной аппликатора аккуратно наносят на предметные стекла. Необходимость посева культуры определяется по результатам цитологического исследования.

Интерпретация результатов. В норме иногда обнаруживаются ресничные цилиндрические или кубические эпителиальные клетки, иногда недифференцированные макрофаги с небольшим содержанием вакуолей или без них, редко нейтрофилы, а также небольшое количество слизи. Из-за повреждения во время приготовления препарата некоторые нормальные эпителиальные клетки могут быть похожи на обесцвеченные эритроциты или у них могут отсутствовать реснички. У животных с бронхолегочным заболеванием пробы, полученные при транстрахеальной аспирации, можно классифицировать как слизисто-гнойное воспаление, негнойное воспаление, новообразование или кровотечение (гл. 16).

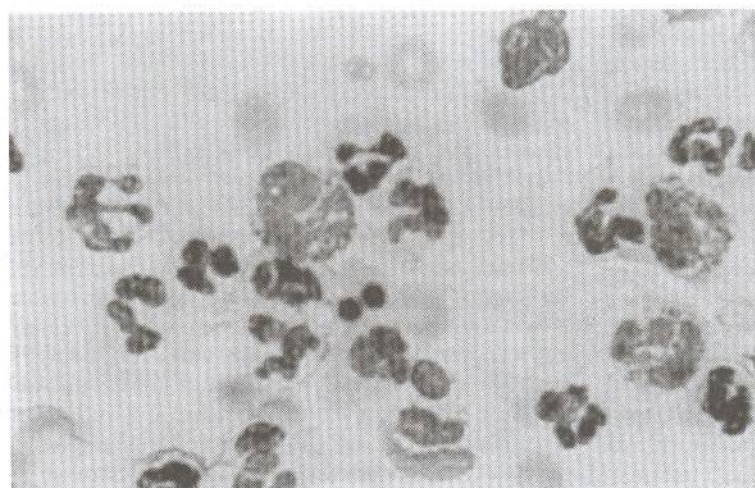
Слизисто-гнойное воспаление. Подобная проба, полученная при аспирации, представляет собой смесь нейтрофилов (подраздел «Воспаление с преобладанием нейтрофилов» в гл. 16) и большого количества слизи, а также часто небольшого числа макрофагов (фото 4).

При слизисто-гнойном воспалении слизистое содержимое может иметь базофильный характер (окрашиваться в голубой цвет) или становиться эозинофильным (окрашиваться в розовый) при обострении воспаления. При обнаружении дегенеративных форм нейтрофилов (фото 5) необходимо провести исследование на бактериальную инфекцию (особенно внутриклеточную).

Слизисто-гнойное воспаление может возникать при бактериальной, грибковой, вирусной, микоплазменной и протозойной инфекциях, а также при хроническом бронхите, опухолях, инородных телах и при аспирации (Padrid et al., 1991).

Часть пробы, взятой при транстрахеальной аспирации, перед цитологическим исследованием необходимо поместить в культуральную транспортную среду (гл. 15).

Фото 6. Эозинофильное воспаление в образце, взятом при транстрахеальной аспирации у кошки с астмой



Негнойное воспаление. В такой пробе, полученной при аспирации, содержится большой процент макрофагов («Гранулематозное и пногранулематозное воспаление» в гл. 16), эозинофилов («Воспаление с преобладанием эозинофилов» в гл. 16) или обоих видов клеток по сравнению со слизистогнойными выделениями. Негнойные выделения могут содержать преимущественно эозинофилы или макрофаги, либо смесь эозинофилов, макрофагов и нейтрофилов. Эозинофильное воспаление (фото 6) указывает на реакцию гиперчувствительности на вдыхаемые аллергены, на паразитов или на эозинофильный легочный гранулематоз (Kuehn and Roudebush, 1991d).

К паразитам, вызывающим реакцию гиперчувствительности, относятся *D. immitis*, *Aelurostrongylus abstrusus*, *Capillaria aerophila*, *Oslerus osleri*, виды *Filaroides*, *Paragonimus kellicotti* или такие виды мигрирующих паразитов, как *Toxocara* или *Ancylostoma*. При эозинофильном воспалении обычно обнаруживается небольшое количество тучных клеток. Преобладание дифференцированных макрофагов (т.е. более крупных макрофагов с большим количеством цитоплазмы и множественными цитоплазматическими вакуолями) указывает на подострое или хроническое течение заболевания, например, на гранулематозную пневмонию, связанную с грибковой инфекцией или липидами. Грибковые организмы редко обнаруживаются, так как они, в основном, содержатся в интерстиции, а не в дыхательных путях.

Другие клетки, обнаруживающиеся в пробах, взятых при транстрахеальной аспирации. При любом воспалительном процессе могут обнаруживаться реактивные эпителиальные клетки, особенно у кошек. Их цитоплазма более базофильна (окрашивается в голубой цвет) по сравнению с нормальными эпителиальными клетками, а ядра содержат нити хроматина и видимые ядрышки.



Могут обнаруживаться единичные клетки или скопления клеток.

При воспалительном процессе иногда присутствуют бокаловидные клетки. Они содержат гранулы внутриклеточной слизи и часто отмечаются одновременно с обильным содержанием внеклеточной слизи.

Опухолевые клетки иногда отмечаются у животных с первичными опухолями легких, особенно при аденокарциномах. Однако первичные опухоли легких встречаются реже, чем метастатические опухоли. Так как клетки метастатической опухоли локализуются в интерстиции, то они редко обнаруживаются в пробах, взятых при транстрахеальной аспирации.

Материал, аспирированный из ротовой полости, обычно содержит чешуйчатые эпителиальные клетки (которые могут быть покрыты бактериями) или некоторые крупные бактерии, такие как виды *Simonsiella* (фото 7).

Лимфоциты могут присутствовать при остром вирусном трахеобронхите, а лимфоциты и плазматические клетки обнаруживаются при хронической прогрессирующей, септической бронхопневмонии, стерильной бронхопневмонии или легочном лимфоидном гранулематозе (Berry et al., 1990).

Иногда обнаруживаются яйца *C. aerophila*, *P. kellicotti* и *Filaroides hirthi*, личинки *O. osleri*, *Crenosoma vulpis*, *A. abstrusus*, *Toxocara canis*, *T. cati*, *Strongyloides stercoralis*, а также микрофилярии *D. immitis*.

Антракозный пигмент имеет вид плотных черных гранул внутри макрофагов и иногда обнаруживается у собак, содержащихся в промышленных районах.

БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ЛАВАЖ

Общие показания. Такие же, как для транстрахеальной аспирации.

Фото 7. Виды *Simonsiella* (показаны стрелкой) и чешуйчатые эпителиальные клетки в пробе, взятой при транстрахеальной аспирации у собаки

Проведение исследования. Бронхоальвеолярный лаваж является инвазивным методом исследования, требующим назначения общей анестезии, и представляет временную угрозу для дыхательного процесса (Hawkins and DeNicola, 1989; Hawkins et al., 1990). Хотя технически этот метод прост в проведении, необходима практика, чтобы приобрести навык и умело осуществлять это исследование. Процедуру можно провести через эндотрахеальный тубус; однако рекомендуется использование эндоскопа, так как это позволяет лучше выбрать зону для взятия проб и удалить большее количество жидкости, введенной при лаваже.

Перед проведением бронхоальвеолярного лаважа животным вводится атропин и дается наркоз внутривенным введением кетамина/ацепромазина или кетамина/диазепама, либо изофлюраном (кошки) или другими внутривенными короткодействующими анестетиками (собаки). Для поддержания наркоза, по необходимости, можно дополнительно вводить анестетики. У кошек и у очень мелких собак бронхоальвеолярный лаваж можно проводить напрямую через стерильный эндотрахеальный тубус (внутренним диаметром 4 мм), который располагается ротрально к килю, и манжетка надувается. Перед лаважем в течение одной-двух минут назначается кислород (100% O₂). После преоксигенации пациент располагается в латеральном положении так, чтобы наиболее поврежденная сторона была внизу, и шприц присоединяется к эндотрахеальному тубусу. Три порции теплого стерильного раствора лактата Рингера в дозе 5 мл/кг (можно применять 0,9%-ный физраствор, но он вызывает большее разрушение клеток) аккуратно вводятся в легкие и сразу же откачиваются обратно. Подняв заднюю часть тела животного, можно удалить промывную жидкость. Каждая порция жидкости содержится в отдельном шприце для анализа. После проведения процедуры пациенту назначается кислород (100%), пока он не придет в нормальное состояние.

При использовании эндоскопа эндотрахеальный тубус не применяется. Эндоскоп вводится в трахею, и O₂ доставляется по биопсийному каналу эндоскопа или через адаптер, присоединенный к эндоскопу. У более крупных собак эндоскоп может быть проведен через эндотрахеальный тубус, а кислород и ингаляционные анестетики могут доставляться через пространство, окружающее эндоскоп, используя Т-образный адаптер. Дистальный конец эндоскопа вводится в главный бронх или в дыхательные пути, представляющие интерес для исследования. Три порции теплого стерильного раствора лактата Рингера в дозе 2 мл/кг вводятся по каналу для биопсии и сразу же откачиваются, как описано выше. До и после бронхоальвеолярного лаважа проводится оксигенация.

Часто полученный бронхоальвеолярный смыв имеет пенный вид из-за присутствия легочного сурфактанта, который попадает в него при проведении процедуры. Этот смыв должен быть как можно быстрее доставлен в лабораторию для анализа. Если это невозможно сделать, тогда необходимо как можно быстрее приготовить образцы для цитологического исследования, используя центрифугирование клеточного содержимого или открученные препараты (Цитоцентрифуга II, Shandon Southern Instruments, Sewickley, Pennsylvania). Они готовятся с использованием клеточной взвеси, образующейся после центрифугирования, которую деревянным концом аппликатора аккуратно наносят на предметные стекла. Таким образом получают отличные образцы для цитологического исследования.

Клеточное содержимое в препаратах, сделанных после бронхоальвеолярного лаважа, сильно отличается от препаратов, сделанных после транстрахеальной аспирации. Преобладают альвеолярные макрофаги; однако у клинически здоровых кошек может присутствовать большое количество эозинофилов — до 30% (Padrid et al., 1991). В зависимости от заболевания могут обнаруживаться другие типы клеток и инфекционные микроорганизмы (например, дрожжи, грибковые гифы, бактерии). Результаты интерпретируются так же, как при транстрахеальной аспирации (Hawkins and DeNicola, 1990).

Из-за того, что при бронхоальвеолярном лаваже неизбежно происходит контаминация инструментов в ротовой полости, образцы, полученные при бронхоальвеолярном лаваже, не могут быть использованы для получения точных результатов посева культуры на бактерии (за исключением случаев, когда возможна стерилизация эндоскопа и сопутствующего оборудования). Пробы для посева должны быть взяты путем транстрахеальной аспирации или с использованием тампона.

ТРАХЕОБРОНХОСКОПИЯ

Общие показания. Она проводится у пациентов с персистирующим недиагностируемым кашлем, кровохарканьем или с подозрением на обструктивные нарушения; в любых случаях, когда требуется прямой осмотр крупных дыхательных путей на наличие обструкции или коллапса; для взятия селективных проб трахеобронхиального дерева. Этот метод эффективен для постановки диагноза на спадение трахеи, которое не диагностируется рентгенографическим исследованием или флюороскопией. Предпочтительней использовать гибкий бронхоскоп.

Достоинства: прямой осмотр главных дыхательных путей и возможность взять биопсию специфических участков. Это лучший метод ди-

агностики инфекции, вызванной *O. osleri*. Пробы для цитологического исследования, полученные с помощью щеточного катетера, обычно предпочтительнее, чем пробы, полученные путем транстрахеальной аспирации. Биопсия легких может быть проведена путем трансбронхиальной биопсии.

Недостатки: требует общей анестезии; при взятии легочной биопсии имеется потенциальный риск пневмомедиастинума, пневмоторакса и легочного кровотечения.

Проведение исследования. Эндоскоп либо проводится через эндотрахеальный тубус (у крупных собак), либо вводится прямо в трахею (у мелких собак и кошек). Осуществляется подробное исследование всех доступных областей трахеобронхиального дерева.

Интерпретация результатов. При спадении трахеи, главного бронха или бронхов определяется степень нарушения. Проводится осмотр на другие нарушения и при помощи щеточного катетера или эндоскопических щипцов для биопсии могут быть взяты пробы. Полученные образцы можно использовать для получения культур бактерий или для цитологического или гистологического исследований.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕКАЛИЙ

Общие показания. Недиagnostируемый кашель или диспноэ, особенно при наличии эозинофилии неустановленного генеза или если данные рентгенографии указывают на легочную паразитарную инфекцию.

Достоинства: неинвазивный метод.

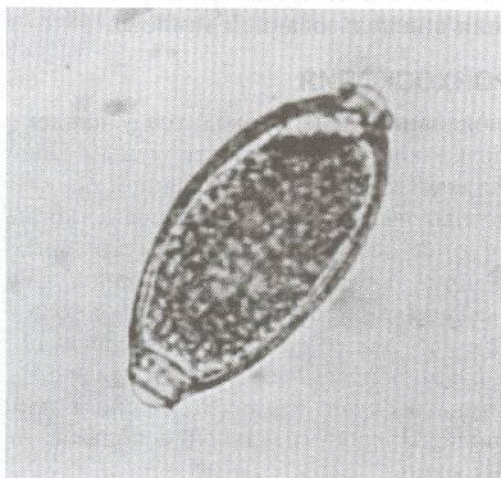


Фото 8. Яйца *Capillaria aerophila* в пробе фекалий у собаки с хроническим кашлем

Недостатки: яйца некоторых легочных паразитов (например, *F. hirshi*) не всегда обнаруживаются.

Проведение исследования. Используется флотационный метод исследования с раствором сульфата цинка (гл. 9).

Интерпретация результатов. Могут обнаруживаться яйца *C. aerophilia* (фото 8), *E. hirshi*, *Eucoleus boehmi* и *P. kellicotti* (фото 9).

ВОРОНКООБРАЗНЫЙ АППАРАТ БЕРМАННА

Общие показания. Такие же, как и для исследования фекалий флотационным методом на наличие паразитов дыхательной системы.

Достоинства: неинвазивный метод.

Недостатки: неудобный и громоздкий; личинки некоторых паразитов (например, *O. osleri*) не всегда обнаруживаются.

Проведение исследования. Свежие фекалии помещают на салфетке в фильтр и далее в аппарат Берманна (воронку с пережатой резиновой трубкой, присоединенной к сужению воронки). В воронку добавляется вода так, чтобы покрыть фекалии, которые размельчаются на мелкие кусочки. Через несколько часов небольшое количество воды сливается через резиновую трубку и исследуется под микроскопом на наличие личинок.

Интерпретация результатов. Могут быть обнаружены личинки *Filaroides milksi*, *F. hirshi*, *O. osleri*, *C. vulpus*, *A. abstrusus* и *S. stercoralis*, но негативные результаты теста не исключают возможность присутствия этих паразитов. Лучшим диагности-

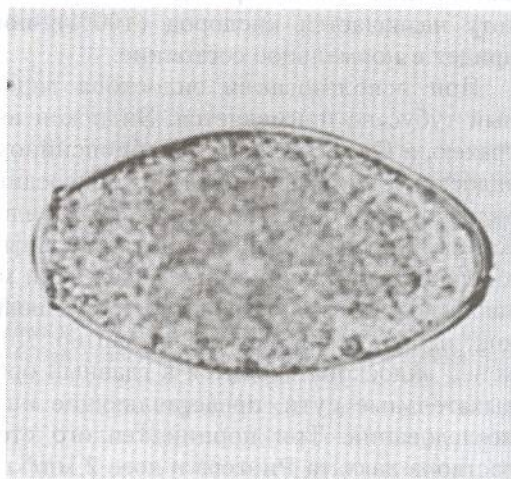


Фото 9. Яйца *Paragonimus kellicotti* в пробе фекалий у кошки с хроническим кашлем

ческим методом для идентификации *O. osleri* является бронхоскопия.

АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ ЛЕГКИХ

Общие показания. Образования, диффузное инфильтративное заболевание и получение материала для посева.

Достоинства: проба легких берется без проведения торакотомии.

Недостатки: к возможным осложнениям относятся пневмоторакс, легочное кровотечение, кровохарканье и (при случайном проколе миокарда) сердечные аритмии. Эти осложнения в редких случаях могут иметь смертельный исход.

Противопоказания. Тромбоцитопения, нарушение свертываемости, сильный неконтролируемый кашель, неуправляемое животное и легочные вздутия или кисты.

Проведение исследования. Необходимо определить показатели коагуляции (гл. 5) путем подсчета содержания тромбоцитов и времени кровотечения со слизистых. При диффузном легочном заболевании рекомендуется проводить аспирацию в области между седьмым и девятым межреберными пространствами на расстоянии, составляющем две третьих расстояния от реберно-хрящевого соединения до тел позвонков. Используется игла № 25 для подкожного введения или спинномозговой пункции (игла для спинномозговой пункции, Becton-Dickenson, Rutherford, New Jersey) с удаленным стилетом и шприц объемом 12 мл. После выстригания и подготовки кожи для хирургического вмешательства игла присоединяется к шприцу, вводится в паренхиму легких и проводится аспирация. Процедуру необходимо делать быстро, аспирация не должна занимать более нескольких секунд. Обычно берется очень мало материала, который зачастую собирается в просвете иглы.

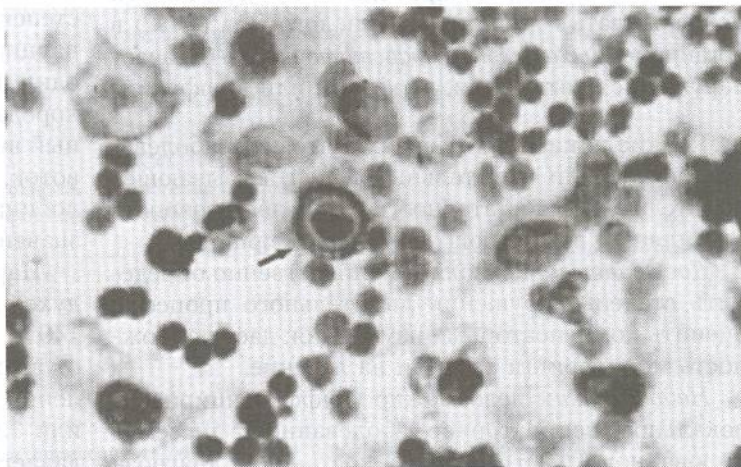
После аспирации игла отсоединяется от шприца, в шприц набирается воздух, игла снова присоединяется, и аспирированный материал быстро «выдувается» на чистое предметное стекло. Другое предметное стекло используется для приготовления горизонтального «растянутого» образца для цитологического исследования. Легочная аспирация должна проводиться в первой половине дня, чтобы была возможность понаблюдать за возможным нарушением дыхания, вызванным пневмотораксом, легочным кровотечением или кровохарканьем. Обычно для определения состояния паренхимы не возникает необходимости в проведении ультрасонографического исследования. Однако при наличии образования для более точного введения иглы можно проводить аспирацию под контролем ультрасонографии или флюороскопии.

Более крупные образцы легочной ткани для гистологического исследования могут быть получены таким же методом при использовании модифицированной иглы Менгини для аспирационной биопсии (модифицированная игла Менгини для биопсии, Becton-Dickenson, Rutherford, New Jersey Teske et al., 1991). Осложнения такие же, как и при аспирационной биопсии легких.

Интерпретация результатов. Образцы, полученные при аспирации тонкой иглой, отправляются на цитологическое исследование и классифицируются на воспалительные, опухолевые или геморрагические (гл. 16). Более крупные образцы используются для гистологического исследования.

Воспалительный процесс. В пробах преобладают нейтрофилы, моноциты или эозинофилы. Часто присутствует большое количество эритроцитов. При грибковой пневмонии, особенно вызванной бластомикозом или гистоплазмозом, могут наблюдаться свободные или поглощенные дрожжи (фото 10). У животных с эозинофильным инфильтратом

Фото 10. *Blastomyces dermatitidis* (указана стрелкой) в образце, полученном при пункции, из легких собаки, у которой наблюдается респираторный дистресс-синдром



легкого, а также с другой формой гиперчувствительности и при паразитарных заболеваниях содержание эозинофилов может быть увеличено.

Опухолевый процесс. Иногда могут наблюдаться опухолевые клетки. Злокачественные эпителиальные клетки обычно при обнаружении выглядят как гроздевидные скопления. Также могут присутствовать клетки, характерные для воспалительного процесса.

Кровотечение. Кровотечение встречается редко и обычно является ятрогенным.

Паразитарное заболевание. Редко обнаруживаются половозрелые формы *E. hirshi*.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

При гистоплазмозе, бластомикозе, криптококкозе и кокцидиомикозе диагноз можно поставить, обнаружив грибковые организмы. Легочное заболевание, вызванное этими инфекциями, обычно локализуется в интерстиции, и в пробах, взятых при транстрахеальной аспирации, редко удается обнаружить грибковые организмы. Положительные результаты серологического исследования, особенно на кокцидиомикоз, бластомикоз и криптококкоз, позволяют поставить предварительный диагноз, когда это не удается сделать путем транстрахеальной аспирации, бронхоальвеолярного лаважа и аспирационной биопсии легких (*характеристики индивидуальных тестов в гл. 15*). У пациентов с заболеванием легких серологическое исследование на *Toxoplasma gondii* показано редко.

ГАЗОВЫЙ СОСТАВ АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ

Альвеолярная вентиляция характеризует способность вдыхаемого воздуха поступать в альвеолы и выходить из них. **Недостаточность вентиляции** означает неадекватное поступление воздуха в альвеолы и из них, что приводит к невозможности поддерживать гомеостаз углекислого газа (CO_2) в организме. **Дыхательная недостаточность** означает нарушение вентиляции, перфузии или диффузии.

Редкие показания. Паренхиматозное заболевание легких или дыхательных путей, вызывающее дыхательную недостаточность или недостаточность вентиляции, возникающую по любой причине.

Достоинства: позволяет количественно определить степень нарушения дыхательного процесса; оценить компенсаторные изменения; дает возможность мониторинга реакции на лечение.

Недостатки: невозможно дифференцировать локальное респираторное заболевание от диссеминированного, невозможность постановки диагноза

или прогнозирования заболевания, необходимость пункции артерии и быстрого исследования проб.

Взятие проб. Гл. 6.

Проведение исследования. Взятие пробы артериальной крови необходимо для определения состояния дыхательной системы. Проведение анализа на газовый состав венозной крови для определения кислотно-щелочного состояния описывается в гл. 6; давление O_2 в венозной крови обсуждается в следующем разделе.

Нормальный уровень содержания в артериальной крови (табл. 6.5).

Критический уровень содержания. Давление O_2 в артериальной крови менее 60 мм рт. ст.; давление O_2 в артериальной крови более 70 мм рт. ст. **Примечание:** критический уровень содержания зависит от длительности нарушения: при хроническом течении срабатывают компенсаторные механизмы, обуславливающие толерантность к большим отклонениям от нормы.

Артефакты. Неправильное хранение пробы до проведения анализа или невозможность удалить пузыри воздуха вызывают снижение давления O_2 в артериальной крови (гл. 6).

Препараты, которые могут повлиять на результаты анализа. Избыточное количество гепарина снижает как pH, так и давление O_2 в артериальной крови, тогда как цитрат, оксалат или этилендиаминтетрауксусная кислота снижают только pH (гл. 6). Любые препараты, воздействующие на дыхательный центр (например, анестетики), могут повлиять на давление O_2 в артериальной крови (гл. 6).

Парциальное давление кислорода

Определение парциального давления кислорода в артериальной крови позволяет установить степень дисфункции дыхательной системы, но парциальное давление кислорода — это только один из факторов, влияющих на поступление кислорода в ткани. Другие факторы, такие как сердечный выброс, давление крови, периферический кровоток, расположение кривой диссоциации гемоглобина и концентрация гемоглобина также имеют значение (табл. 11.4).

Парциальное давление O_2 в атмосферном воздухе на уровне моря может варьировать между 149 и 159 мм рт. ст. (19,7—20,8%) в зависимости от влажности. Соответствующее парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе (104 мм рт. ст. или 13,6%) ниже из-за увеличения парциального давления дыхательных газов CO_2 и H_2O .

Таблица 11.4

Причины гипоксемии у собак и кошек

Недостаточное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе
Большая высота над уровнем моря
Нарушение подачи кислорода во время наркоза
Альвеолярная гиповентиляция (связанная с повышением давления CO_2 в артериальной крови)
Угнетение/блокада дыхательного центра
Недостаточность дыхательной мускулатуры
Заболевания третьего пространства (пневмоторакс, плевральный выпот, «болтающаяся» грудная клетка, диафрагмальная грыжа)
Обструкция дыхательных путей
Нарушение процессов диффузии
Интерстициальное заболевание легких (пневмония, отек, опухоль, эмболия)
Заболевание дыхательных путей
Сосудистое шунтирование
Сброс крови «справа налево» (тетралогия Фалло, сброс крови «справа налево» при незаращении боталлова протока, либо дефекте межжелудочковой перегородки или аортолегочной перегородки)
Внутрилегочные артериовенозные шунты

Причины, вызывающие гипоксемию. Это пониженное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, альвеолярная гиповентиляция, нарушение процессов диффузии, нарушение соотношения вентиляции/перфузии и сосудистое шунтирование (табл. 11.4). Характеристика и оценка гипоксемии и сопутствующих изменений давления CO_2 и содержания HCO_3^- описываются ниже в подраз-

деле «Диагностическая оценка содержания газов крови».

Парциальное давление углекислого газа

Парциальное давление CO_2 в альвеолярном воздухе на уровне моря составляет 40 мм рт. ст. (5,3%), тогда как в атмосферном воздухе оно составляет всего лишь 0,3 мм рт. ст. (0,3%). Увеличение или снижение давления CO_2 в артериальной крови вызвано снижением или увеличением вентиляции соответственно (табл. 11.5).

Увеличение давления CO_2 в артериальной крови вызывает снижение pH, также известное, как респираторный ацидоз. При снижении давления CO_2 в артериальной крови происходит обратный процесс (респираторный алкалоз).

Причины, вызывающие гиперкапнию. См. гл. 6.

Причины, вызывающие гипокапнию. См. гл. 6.

Компенсаторные механизмы при нарушении газового состава крови. Снижение давления O_2 в артериальной крови связано либо с увеличением давления CO_2 , либо с его снижением. У собак прогнозируемые изменения HCO_3^- обусловлены с нарушениями парциального давления CO_2 в артериальной крови (DiBartola, 1992a). Такие же изменения могут иметь место у кошек (табл. 6.6).

Таблица 11.5

Оценка вентиляции, основанная на анализе содержания газов в крови

Пониженное артериальное давление CO_2 (гипервентиляция): pH ↓ — ↓↓ HCO_3^- ↓ Частично компенсированный метаболический ацидоз Нормальное парциальное артериальное давление CO_2: pH ↓ — ↓↓ HCO_3^- ↓ Некомпенсированный метаболический ацидоз Повышенное парциальное давление CO_2 (гиповентиляция): pH ↓ — ↓↓ HCO_3^- нормальное Острая недостаточность вентиляции (некомпенсированный респираторный ацидоз)	pH нормальное HCO_3^- ↓ Компенсированный метаболический ацидоз pH нормальное HCO_3^- ↑ Хроническая недостаточность вентиляции (компенсированный респираторный ацидоз)	pH ↑ HCO_3^- ↓ Хроническая гиповентиляция (частично компенсированный респираторный алкалоз) pH ↑ — ↑↑ HCO_3^- ↑ Некомпенсированный метаболический алкалоз pH ↑ HCO_3^- ↑ Частично компенсированный метаболический алкалоз	pH ↑↑ HCO_3^- нормальное Острая гиповентиляция (некомпенсированный респираторный алкалоз)
---	--	--	--

Интерпретация pH (собаки):

pH нормальное	7.36—7.44
pH ↑	7.45—7.50
pH ↑	>7.50
pH ↓	7.30—7.35
pH ↓↓	<7.30

Интерпретация HCO_3^- : не были предприняты попытки определить количественное изменение содержания HCO_3^-

Первоначально необходимо определиться, насколько серьезно нарушение. При небольшом повышении парциального давления O_2 в артериальной крови отсутствует необходимость дополнительной диагностики, кроме определения причин отклонения. Если у пациентов, вдыхающих обогащенную кислородом смесь, парциальное давление O_2 меньше чем в пять раз по сравнению с концентрацией O_2 во вдыхаемом воздухе, то требуется дополнительная диагностика. При значительных изменениях необходимо сначала определить, является ли нарушение первичным или вторичным, компенсированным или некомпенсированным и далее постараться установить причину (табл. 11.5). Для того чтобы охарактеризовать нарушение, рекомендуется действовать в три этапа. Ниже дано короткое описание каждого из них. Для получения дополнительной информации читателям рекомендуется ознакомиться с книгой DiBartola (1992b).

Первый этап: оценка степени вентиляции. Определите парциальное давление CO_2 в артериальной крови. Степень вентиляции классифицируется как достаточная (нормальное давление CO_2), как гипервентиляция (пониженное давление CO_2) или как гиповентиляция (повышенное давление CO_2). Используя данные табл. 11.5, можно определить, является ли нарушение респираторным или метаболическим. Для дополнительной информации см. табл. 6.8 и 6.10 и описание респираторного ацидоза и респираторного алкалоза в гл. 6.

Второй этап: оценка степени гипоксии. Пониженное давление O_2 в артериальной крови подтверждает артериальную гипоксемию и указывает на тканевую гипоксию (табл. 11.4).

Третий этап: оценка степени оксигенации тканей. Для нормальной оксигенации тканей необходимо поступление крови с достаточным содержанием кислорода. Следовательно, на этом этапе необходимо оценить функциональную способность сердца, периферическую перфузию и транспорт O_2 .

ПАРЦИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ КИСЛОРОДА В ВЕНОЗНОЙ КРОВИ

Общие показания. Определение адекватности транспорта O_2 в ткани и мониторинг сердечного выброса.

Проведение анализа и интерпретация результатов. При наличии отека легких необходимо оп-

ределить давление O_2 в артериальной крови. Если давление O_2 превышает 65 мм рт. ст., то парциальное давление кислорода в венозной крови будет отражать сердечный выброс (Kittleson, 1983). Пробу необходимо брать из яремной вены, пережатие которой дольше 5—10 секунд вызовет снижение давления O_2 в венозной крови. В норме давление O_2 в венозной крови превышает 40 мм рт. ст. Рекомендации по взятию и хранению пробы такие же, как и при определении газового состава артериальной крови.

Если давление O_2 в венозной крови составляет менее 30 мм рт. ст., то это указывает на недостаточную оксигенацию тканей. В качестве возможных причин необходимо рассмотреть и оценить сердечный выброс, насыщение кислородом, концентрацию гемоглобина и периферические артериовенозные шунты. У пациентов с заболеваниями сердца невозможно провести корреляцию между значениями давления O_2 в венозной крови и степенью сердечного выброса, но увеличение или снижение давления O_2 отражает улучшение или ухудшение показателей сердечного выброса (соответственно) по сравнению с начальными значениями.

ПУЛЬСОВАЯ ОКСИМЕТРИЯ

Общие показания. Она применяется для определения частоты пульса и насыщения гемоглобина кислородом. Определение степени насыщения гемоглобина кислородом практически так же информативно, как определение давления O_2 в артериальной крови, так как оба эти показателя устанавливают способность легких доставлять кислород в кровь. Достоинство пульсовой оксиметрии в том, что она позволяет вести мониторинг за гипоксемией (например, во время анестезии).

Проведение исследования. Электрод пульсового оксиметра присоединяется к пациенту (например, к языку, губе, уху). Для проверки точности работы пульсового оксиметра необходимо периодически определять содержание газов в артериальной крови.

Интерпретация результатов. Для правильной оценки функции легких и сердечно-сосудистой системы необходимо получить точные значения частоты пульса и насыщения гемоглобина. Периферическая вазоконстрикция может привести к затруднению определения частоты пульса, но позволит определить гипоксемию. Значения давления O_2 в артериальной крови и насыщения гемоглобина при гипоксемии взаимосвязаны следующим образом: в норме насыщение гемоглобина выше 90, давление O_2 выше 80; при тяжелой гипоксемии соответственно — ниже 90 и ниже 60.

при очень тяжелой гипоксемии соответственно — менее 75 и ниже 40. Можно предположить, что насыщение гемоглобина будет в пределах нормы при анемии, но понизится при метгемоглобулинемии или при тяжелом кардиопульмонарном заболевании.

ТОРАКОЦЕНТЕЗ

Общие показания. Наличие плеврального выпота или образований в плевральной полости или средостении.

Достоинства: относительно неинвазивный метод.

Недостатки: возможны такие осложнения, как пневмоторакс, гемоторакс или сердечные аритмии.

Проведение исследования. Шерсть в области с 5 по 11 межреберное пространство справа (или в другом месте, если выпот локализован) выбривается и кожа обрабатывается для хирургических манипуляций. Катетер-бабочка вводится между седьмым и восьмым межреберным пространством примерно на уровне реберно-хрящевого соединения, и жидкость аспирируется в шприц. Если процедура носит как терапевтический, так и диагностический характер, то к шприцу можно присоединить трехканальный кран. Методы исследования жидкости описаны в гл. 10. Образование также может быть аспирировано для цитологического исследования, что лучше всего делать под контролем флюороскопии или ультразвукографии. После исследования жидкости (гл. 10; Kuehn and Roudebush, 1991e), возможно, даст эффект аспирация как можно большего количества жидкости и проведение рентгенографии (или повторной рентгенографии) грудной полости для выявления структур (например, медиастинальных образований), которые ранее не обнаруживались.

Интерпретация результатов. См. гл. 10.

ТОРАКОТОМИЯ

Редкие показания. Она нужна для обнаружения инородного тела (например, ости растения) у пациентов с нокардиозом или актиномикозом, или при инфильтративном заболевании легких, сопровождающимся хроническим или прогрессирующим плевральным выпотом, а также, для проведения лобэктомии или взятия биопсии легких у пациентов с инфильтративным заболеванием легких, которое не может быть диагностировано с использованием других тестов.

Литература

- Berry CR, Moore PF, Thomas WP, et al: Pulmonary lymphomatoid granulomatosis in seven dogs (1976–1987). *J Vet Intern Med* 1990; 4:157–166.
- Codner EC, Lurus AG, Miller JB, et al: Comparison of computed tomography with radiography as a noninvasive diagnostic technique for chronic nasal disease in dogs. *JAVMA* 1993; 202:1106–1110.
- DiBartola SP, Aultran de Moraes HS: Respiratory acid-base disorders. In DiBartola SP (ed): *Fluid Therapy in Small Animal Practice*. Philadelphia, WB Saunders, 1992a, pp. 258–275.
- DiBartola SP: Introduction to acid-base disorders. In DiBartola SP (ed): *Fluid Therapy in Small Animal Practice*. Philadelphia, WB Saunders, 1992b, pp. 193–215.
- Hawkins EC, DeNicola: Collection of bronchoalveolar lavage fluid in cats, using an endotracheal tube. *Am J Vet Res* 1989; 50:855–859.
- Hawkins EC, DeNicola DB, Kuehn NF: Bronchoalveolar lavage in the evaluation of pulmonary disease in the dog and cat. *J Vet Intern Med* 1990; 4:267–274.
- Hawkins EC, DeNicola: Cytologic diagnosis of tracheal wash specimens and bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of mycotic infections in dogs. *JAVMA* 1990; 197:79–83.
- Kittleson ME: Concepts and therapeutic strategies in the management of heart failure. In Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy* 8. Philadelphia, WB Saunders, 1983, pp. 279–284.
- Kuehn NF, Roudebush P: Dyspnea. In Alien DG (ed): *Small Animal Medicine*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991a, pp. 131–145.
- Kuehn NF, Roudebush P: Chronic bronchitis. In Alien DG (ed): *Small Animal Medicine*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991b, pp. 397–405.
- Kuehn NF, Roudebush P: Nasal discharge. In Alien DG (ed): *Small Animal Medicine*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991c, pp. 383–395.
- Kuehn NF, Roudebush P: Allergic lung disease. In Alien DG (ed): *Small Animal Medicine*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991d, pp. 423–432.
- Kuehn NF, Roudebush P: Pleural effusion. In Alien DG (ed): *Small Animal Medicine*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991e, pp. 445–457.
- LaRue MJ, Murtaugh RJ: Pulmonary thromboembolism in dogs: 47 cases (1986–1987). *JAVMA* 1990; 197:1368–1372.
- Malik R, Wigney DI, Muir DB, et al: Asymptomatic carriage of *Cryptococcus neoformans* in the nasal cavity of dogs and cats. *J Med Vet Mycol* 1997; 35:27–31.
- Moise NS, Weidenkeller D, Yeager AE, et al: Clinical, radiographic, and bronchial cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980–1986). *JAVMA* 1989; 194:1467–1471.
- Padrid PA, Feldman BF, Funk K, et al: Cytologic, microbiologic, and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats. *Am J Vet Res* 1991; 52:1300–1307.
- Rebar AH, Hawkins EC, DeNicola DB: Cytologic evaluation of the respiratory tract. *Vet Clin North Am* 1992; 22:1065–1085.
- Roudebush P, Kuehn NF: Pneumonia. In Alien DG (ed): *Small Animal Medicine*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, pp. 407–421.
- Steyn PF, Green RW: How patient positioning affects radiographic signs of canine lung disease. *Vet Med* 1990; 85:796–806.
- Teske E, Stokhof AA, van den Ingh TS, et al: Transthoracic needle aspiration biopsy of the lung in dogs with pulmonary diseases. *JAAHA* 1991; 27:289–294.

Иммунологические расстройства и нарушение содержания белка в плазме

- Общий белок и альбумин сыворотки
- Электрофорез белков
- Электрофорез
- Иммуноэлектрофорез
- Вязкость сыворотки
- Криопреципитация
- Антинуклеарные антитела
- Тест на красную волчанку (тест на LE-клетки)
- Антиглобулиновый тест (реакция Кумбса)

- Тесты на аутоиммунную тромбоцитопению
- Тест на ревматоидный фактор
- Иммуноокрашивание тканей
- Метод непрямой иммунофлюоресценции
- Исследование на клеточный иммунитет
- Оценка функции фагоцитов
- Определение соотношения содержания Т- и В-лимфоцитов
- Оценка активности лимфоцитов *in vitro*

ОБЩИЙ БЕЛОК И АЛЬБУМИН СЫВОРОТКИ

Общие показания. Содержание общего белка и альбумина сыворотки определяется практически у всех больных животных, но особенно у пациентов с анемией, отеком, асцитом, коагулопатиями, диареей, потерей веса и заболеванием печени, почек или с подозрением на эти нарушения.

Достоинства: тесты технически просты в проведении.

Недостатки: для определения причины изменения концентрации белка требуются дополнительные тесты.

Лабораторные исследования. Содержание общего белка может быть определено в жидкости, сыворотке или плазме (с этилендиаминтетрауксусной кислотой или с гепарином) с использованием рефрактометра, который определяет общее содержание твердых структур. Содержание общего белка и альбуминов может быть определено в сыворотке, моче или жидкости спектрофотометрическим методом или методом сухого реагента.

Концентрация глобулина сыворотки подсчитывается вычитанием значения содержания альбумина сыворотки от значения содержания общего белка.

Нормальный уровень содержания (табл. 12.1).

Критический уровень содержания. Содержание альбумина менее 1,0 г/мл в зависимости от давле-

ния в воротной вене. Повышение давления в воротной вене увеличивает вероятность образования выпота по причине гипоальбуминемии.

Артефакты. Ложное увеличение (при измерении рефрактометром): липемия, гиперальбуминемия, гемолиз, тяжелая гипергликемия, азотемия, гипернатриемия и гиперхлоремия. Некоторые методы измерения содержания альбуминов у человека дают ложно низкие значения их содержания у собак. В отношении других методов см. «Введение в сывороточную химию: артефакты в биохимических определениях».

Препараты, которые могут повлиять на содержание белка. Обычно гормональные нарушения

Таблица 12.1

Нормальный уровень содержания общего белка и альбумина (г/мл)

	Собаки	Кошки
Общий белок плазмы	6.0—7.8	6.0—7.5
Общий белок сыворотки	5.5—7.5	5.5—7.8
Альбумин сыворотки	2.5—4.0	2.5—4.0
Глобулин сыворотки	3.0—3.5	3.0—3.8

Примеч.: У животных в перинатальный период и у очень молодых пониженное содержание этих ферментов — норма. Их содержание значительно увеличивается в период взросления; для взрослых животных повышенные показатели являются средними нормальными значениями. С возрастом происходит снижение содержания альбуминов и глобулинов.

Таблица 12.2

Причины гиперглобулинемии у собак и кошек

Поликлональные	
Инфекции	
Бактериальные*	
Бруцеллез	
Пиодермия	
Бактериальный эндокардит	
Вирусные**	
Инфекционный перитонит кошек	
Вирус иммунодефицита кошек	
Вирус лейкоза кошек	
Грибковые*	
Системные грибковые инфекции (например, бластоми- коз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз)	
Риккетсиозы***	
Эрлихиоз	
Паразитарные*	
Дирофиляриоз	
Демодексоз	
Чесотка	
Аутоиммунное заболевание	
Инфекции (иммунные комплексы)*	
Дирофиляриоз	
Пиометра	
Системная красная волчанка, включая гломерулонефрит, аутоиммунные гемолитические анемию и тромбоцитопению, полиартрит**	
Аутоиммунные гемолитические анемия и тромбоцито- пения (не по причине системной красной волчанки)***	
Пузырчатка, буллезный пемфигид***	
Ревматоидный артрит**	
Опухоль*	
Моноклональные	
Инфекция***	
Эрлихиоз	
Лейшманиоз	
Инфекционный перитонит кошек (редко)	
Идиопатия**, ***	
Доброкачественная моноклональная гаммопатия	
Опухоль*, ***	
Множественная миелома	
Макроглобулинемия	
Лимфосаркома	
Экстрамедуллярная плазмоцитома (редко)	
Другие причины	
Амилоидоз кожи	
Плазмочитарный гастроэнтероколит	

* Умеренная (5—6 г/мл).

** Значительная (>6 г/мл).

*** Слабая (4—5 г/мл).

оказывают незначительное влияние на содержание белка в сыворотке, даже при наличии физических изменений (например, веса тела, мышечной массы). У людей гиперпротеинемия может возникать при приеме анаболических стероидов, прогестерона, инсулина и гормонов щитовидной железы. У здоровых собак длительное назначение высоких доз кортикостероидов вызывает гиперпротеинемию и гиперальбуминемию, но в течение нескольких недель после прекращения лечения значения возвращаются к нормальным (Moore et al., 1992). Гипопротеинемия может появиться при применении эстрогенов; гипоальбуминемию у людей обуславливают противосудорожные препараты, пара-

цетамол, эстрогены и разные противоопухолевые средства.

Причины, вызывающие изменение содержания белков плазмы/сыворотки. Гиперпротеинемия возникает при гиперальбуминемии (см. далее), гиперглобулинемии (табл. 12.2) или при сочетании этих нарушений (подраздел «Электрофорез белков»).

Пониженное содержание белка в плазме возникает по причине гипоальбуминемии (табл. 12.3), гипоглобулинемии или при сочетании этих нарушений.

Содержание альбуминов и глобулинов должно быть определено отдельно, так как изменение их концентрации происходит по различным причинам.

Причины, вызывающие гиперальбуминемию. Основные — это дегидратация и лабораторная ошибка.

Причины, вызывающие гипоальбуминемию. Они лучше всего выявляются при одновременном определении содержания глобулинов в сыворотке. Если концентрация альбуминов и глобулинов понижена, то к основным возможным причинам относят кровотечение, выделение экссудата с областей сильного повреждения кожи, энтеропатия с потерей белка и разведение крови (табл. 12.3). При разведении обычно отмечается незначительное снижение (альбумины 2,0—2,4 г/мл); энтеропатия с потерей белка может вызвать понижение содержания альбуминов от умеренного (1,5—1,9 г/мл) до значительного (<1,5 г/мл). Хотя содержание альбуминов и глобулинов обычно снижается при энтеропатии с потерей белка, в некоторых случаях

Таблица 12.3

Причины гипоальбуминемии у собак и кошек

Пониженная продукция

Хроническая печеночная недостаточность*

Пониженное поступление с пищей

Нарушение пищеварения

Мальабсорбция

Гипергаммаглобулинемия**Секвестрация**

Выпот в полости тела

Вазопатия

Повышенные потери

Через почки: клубочковые*

Через желудочно-кишечный тракт: энтеропатия с потерей белка*

Через кожу

При кровопотере

Разведение

* Наиболее часто встречающиеся серьезные нарушения, при которых содержание альбуминов в сыворотке составляет $\leq 2,0$ г/мл. Другие нарушения крайне редко являются причиной содержания альбуминов $\leq 2,0$ г/мл.

концентрация последних может быть нормальной или повышенной.

Гипоальбуминемия на фоне нормального или повышенного содержания глобулинов указывает на снижение продукции альбуминов, повышение их потерь или секвестрацию (табл. 12.2 и 12.3). Пониженная продукция альбуминов может возникать при хронической недостаточности печени или при гиперглобулинемии. Последняя обычно вызывает незначительную гипоальбуминемия, тогда как при хронической недостаточности печени может отмечаться умеренное или значительное снижение альбуминов. При гиперглобулинемии их образование может снижаться (так называемая «регуляция снижения содержания») независимо от вызвавшей ее причины. При воспалении, сопровождаемом гипоальбуминемией и гиперглобулинемией, альбумины иногда называются «негативными белками острой фазы». Само по себе недостаточное потребление белка (включая плохо перевариваемый белок), нарушение пищеварения и мальабсорбция редко вызывают незначительное понижение продукции альбуминов, но иногда они сочетаются с нарушениями, вызывающими почечную недостаточность или повышение потерь белка. Таким образом, значительное понижение содержания альбуминов не должно быть отнесено только к ухудшению питания; необходимо обследовать пациента на наличие способствующих факторов (например, печеночной недостаточности; нарушений, сопровождающихся потерей белка).

Повышение потери альбуминов происходит при нарушениях в клубочковой зоне почек (по-

тери могут быть значительными — *гл. 7*). Альбуминурия при гломерулопатии иногда сопровождается значительной потерей глобулинов. В результате гипоальбуминемии и понижения онкотического давления может происходить секвестрация в грудной или брюшной полостях или в подкожной клетчатке. В других случаях она возникает вторично при повышении гидростатического давления, что характерно для портальной гипертензии или при правосторонней сердечной недостаточности. При аутоиммунных или инфекционных васопатиях (например, эндотоксемия, бактериемия, эрлихиоз, пятнистая лихорадка Скалистых гор) также возможна потеря жидкости и сосудистого русла. Обычно гипоальбуминемия, вызванная секвестрацией или васкулопатией, проявляется в слабой степени.

Примерно у одной трети из более чем 40 собак с болезнью Аддисона отмечалась гипоальбуминемия от слабой до значительной степени в сочетании с нормальным, пониженным или повышенным содержанием глобулинов (Langlais-Burgess et al 1995). Причинами, способствующими гипоальбуминемии, были желудочно-кишечное кровотечение, гастроэнтеропатия с потерей белка, плохое усвоение и гиперглобулинемия.

Методы диагностики гипоальбуминемии у животных описаны на *рис. 12.1*.

Рекомендуется взять анализ мочи (предпочтительно определить отношение белок мочи:креатинин — *гл. 7*) и установить содержание желчных кислот в сыворотке (*гл. 9*). При осмотре пациента могут быть диагностированы значительные пора-

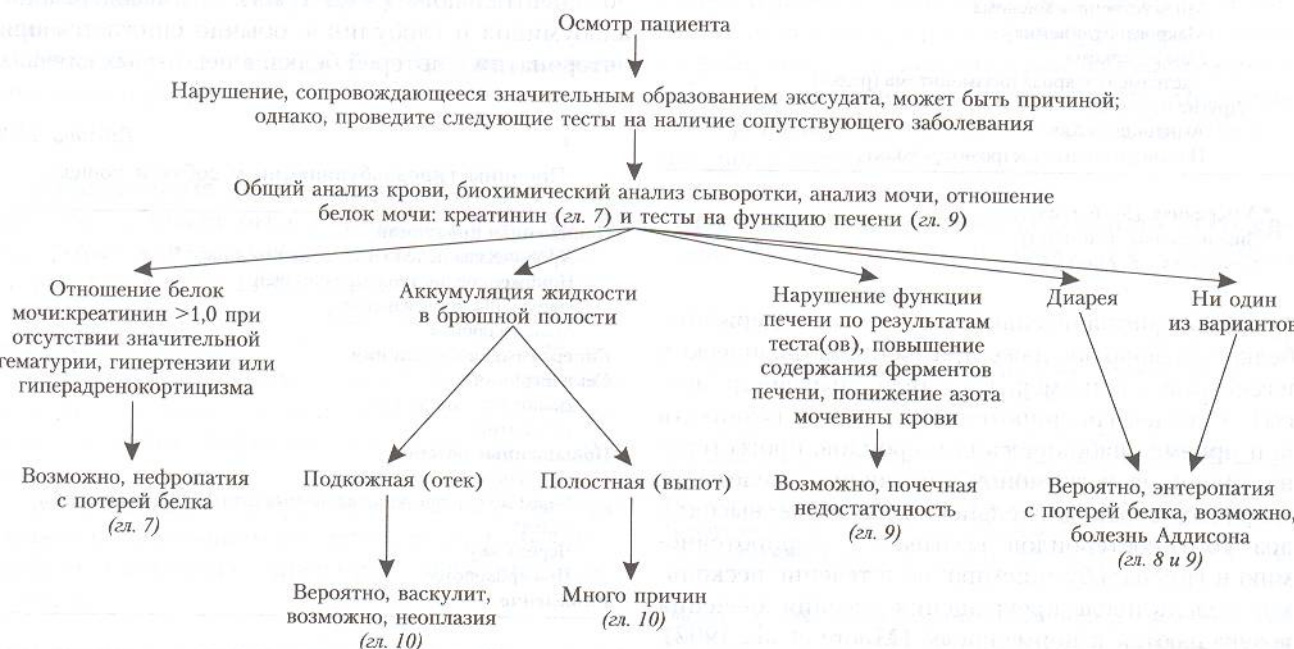


Рис. 12.1. Методы диагностики при гипоальбуминемии у собак и кошек.

жения кожи экссудативного характера, но тем не менее необходимо исследовать животное на заболевание почек, печени и пищеварительного тракта. Наличие асцита и плеврального выпота указывает на необходимость исследования жидкости (гл. 10), предположительно транссудата. При значительной протеинурии следует провести диагностические исследования на нефропатию с потерей белка (гл. 7). При гипоальбуминемии на фоне гепатомегалии, печени крайне малых размеров, неврологических признаков, желтухи, пониженного содержания азота мочевины крови с повышением содержания аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы сыворотки (при одновременном их повышении) или без этого, а также если есть отклонения от нормы результатов тестов на функцию печени (например, содержания желчных кислот в сыворотке), необходимы диагностические исследования на недостаточность печени (гл. 9).

Примечание: у пациентов с тяжелым заболеванием печени содержания аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы сыворотки не всегда повышены. Портосистемное шунтирование чаще отмечается у молодых животных, тогда как приобретенное заболевание печени скорее всего возникает у взрослых животных, и для постановки диагноза требуется биопсия печени. При гипоальбуминемии с нормальными результатами тестов на функцию печени и отсутствием протеинурии следует провести диагностические тесты на энтеропатию с потерей белка (гл. 9), даже если результаты исследования фекалий нормальные. Данные биопсии стенки кишечника могут подтвердить диагноз. Безопаснее проводить биопсию с помощью эндоскопа, но можно также сделать диагностическую лапаротомию, во время осуществления которой берется биопсия печени. При проведении биопсии важно получить несколько образцов из разных участков тонкого отдела кишечника, даже если не отмечаются видимые поражения, так как значительные патологические процессы могут протекать локализованно или без видимых изменений.

При гипоальбуминемии жидкость, аккумулирующаяся в подкожной клетчатке, обычно является транссудатом. Причинами могут быть нефропатия или энтеропатия с потерей белка, хроническая недостаточность печени и аутоиммунный или инфекционный васкулит. Дополнительная информация содержится в подразделе этой гл. «Иммуноокрашивание тканей», диагностика инфекционных заболеваний (особенно риккетсиозов) представлена в гл. 15; в гл. 10 содержится описание отека.

Причины, вызывающие изменение содержания глобулинов (подраздел «Электрофорез белков»).

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ БЕЛКОВ

Общие показания. Электрофорез белков проводится в том случае, когда гиперглобулинемия происходит не по причине гемоконцентрации и при подозрении на гуморальный иммунодефицит. Бледно-голубой фон при окрашивании проб крови или костного мозга может отмечаться в результате повышения содержания белков в плазме и тоже является показанием к проведению электрофореза.

Достоинства: это полезный показательный тест.

Недостатки: редко удается поставить точный диагноз.

Хотя при электрофорезе редко удается поставить точный диагноз, данные этого исследования могут быть полезны для интерпретации клинических признаков и результатов других лабораторных тестов. Электрофорез — количественный анализ. Иммуноэлектрофорез также является количественным анализом и позволяет идентифицировать специфические белки (например, иммуноглобулины), но не дает возможность определить незначительное повышение или понижение их содержания. Иммуноэлектрофорез — лучший метод для определения в моче и сыворотке белка Бенс Джонса — моноклонального белка, эквивалентного легким цепям иммуноглобулинов, который иногда обнаруживается при множественной миеломе и макроглобулинемии. Стандартный электрофорез белков, проведенный с использованием пробы концентрированной мочи, иногда позволяет выявить максимальное содержание изолированных моноклональных белков (например, белка Бенс Джонса). Если результаты электрофореза мочи схожи с результатами электрофореза сыворотки, то это указывает на такое поражение клубочковой зоны, при котором происходит утечка большинства белков сыворотки, включая максимальное количество моноклональных белков сыворотки с тяжелой цепью и, следовательно, это не позволяет обнаружить белок Бенс Джонса, имеющий легкую цепь. У собак только в редких случаях с помощью реакции тепловой преципитации удается обнаружить белок Бенс Джонса при наличии протеинурии. Позитивные результаты на этот белок, полученные при показательном тесте кислотной преципитации, должны быть подтверждены результатами электрофореза концентрированной мочи или иммуноэлектрофореза, так как бывают случаи ложных положительных результатов при наличии альбуминурии.

Лабораторные исследования. Белки определяются в сыворотке, которая может храниться на холоде или находиться в замороженном состоянии.

Нормальные значения
(среднее \pm 1 стандартное отклонение) электрофореза белков сыворотки у собак и кошек

	Средние	Пределы	Средние	Пределы
Собаки	Breitschwerdt et al., 1987		Kaneko, 1980*	
Общий белок (г/мл)	6,84 \pm 0,66	(6,0-7,6)	6,10 \pm 0,52	(5,4-7,1)
Альбумины**	3,20 \pm 0,34	(2,72-3,67)	2,91 \pm 0,11	(2,6-3,3)
α_1 -глобулин	0,33 \pm 0,11	(0,25-0,60)	0,30 \pm 0,03	(0,2-0,5)
α_2 -глобулин	1,13 \pm 0,25	(0,72-1,40)	0,62 \pm 0,21	(0,3-1,1)
β_1 -глобулин	0,74 \pm 0,10	(0,63-0,89)	0,82 \pm 0,23	(0,7-1,3)
β_2 -глобулин	0,79 \pm 0,14	(0,59-0,96)	0,89 \pm 0,33	(0,6-1,4)
γ -глобулин	0,64 \pm 0,15	(0,49-0,83)		
γ_1 -глобулин			0,80 \pm 0,25	(0,5-1,3)
γ_2 -глобулин			0,70 \pm 0,14	(0,4-0,9)
Альбумин: глобулиновый коэффициент	0,89 \pm 0,10	(0,79-1,02)	0,83 \pm 0,16	(0,59-1,11)
Кошки	Turnwald, Barta, 1989		Kaneko, 1980*	
Общий белок (г/мл)	7,66 \pm 0,10	(7,3-7,8)	6,60 \pm 0,70	(5,4-7,8)
Альбумины**	3,41 \pm 0,18	(2,82-4,18)	2,70 \pm 0,17	(2,1-3,9)
α_1 -глобулин	0,47 \pm 0,03	(0,30-0,64)	0,70 \pm 0,02	(0,2-1,1)
α_2 -глобулин	0,55 \pm 0,04	(0,41-0,68)	0,70 \pm 0,02	(0,4-0,9)
β_1 -глобулин	0,91 \pm 0,06	(0,77-1,25)	0,70 \pm 0,03	(0,3-0,9)
β_2 -глобулин	0,40 \pm 0,02	(0,35-0,47)	0,70 \pm 0,02	(0,6-1,0)
γ -глобулин	1,92 \pm 0,12	(1,39-2,22)		
γ_1 -глобулин			1,60 \pm 0,77	(0,30-2,50)
γ_2 -глобулин			1,70 \pm 0,36	(1,40-1,90)
Альбумин-глобулиновый коэффициент	0,80 \pm 0,11	(0,63-1,15)	0,71 \pm 0,20	(0,45-1,19)

* *Примеч.*: Значения не складываются для получения значения общего белка и альбумин-глобулинового коэффициента, которые даны в таблице.

** Концентрация альбуминов обычно недооценивается при использовании электрофореза по сравнению с определением содержания химическим методом. Следовательно, значение альбумин-глобулинового коэффициента обычно выше при определении химическим методом по сравнению с определением методом электрофореза.

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ

Лабораторные исследования. Лучшим является метод с использованием ацетата целлюлозы. Интерпретация электрофореграмм основывается на денситометрической оценке интенсивности окрашивания полос белков на пластинах ацетата целлюлозы. Сыворотка разделяется на четыре фракции: альбумины, альфа (α)-глобулины, бета (β)-глобулины и гамма (γ)-глобулины. У собак и кошек α -, β - и γ -глобулины обычно разделяются на две субфракции каждый: α_1 , α_2 ; β_1 , β_2 и γ_1 , γ_2 (табл. 12.4).

Электрофореграммы разных сывороток собак и кошек показаны на рис. 12.2 и 12.3.

Артефакты. Угнетение электрофореграммы в точке подачи пробы не следует рассматривать как точку разделения двух субфракций γ -глобулина. При использовании метода электрофореза концентрация белка обычно занижается по сравнению с химическим методом. Следовательно, при использовании химического метода значение альбумин-глобулинового коэффициента обычно выше по сравнению с определением методом электрофореза.

ИММУНОЭЛЕКТРОФОРЕЗ

Лабораторные исследования. После проведения электрофореза в агаровом геле поликлональная антисыворотка к специфическим белкам, включая иммуноглобулины, добавляется в канавку, вырезанную параллельно движению отсепарированных белков сыворотки. Далее реагенты диффундируют навстречу друг другу. Количественное определение содержания отдельных иммуноглобулинов проводится методами радиальной иммунодиффузии (РИД), электроиммунодиффузии («ракетный» электрофорез) или лазерной нефелометрии. Если есть возможность применить эти методы, то они могут быть также использованы для количественного определения подклассов иммуноглобулинов.

Нормальный уровень содержания. В разных лабораториях и при использовании разных количественных методов определения содержания отдельных иммуноглобулинов значения варьируют. Иммуноглобулины мигрируют в β_2 и γ -области электрофореза. Средние концентрации разных классов иммуноглобулинов приведены в табл. 12.5.

Таблица 12.5

Концентрации иммуноглобулинов в сыворотке собак и кошек

	Средняя концентрация (мг/мл)				
	Щенки (2 недели)	Щенки (2 месяца)	Взрослые беспородные собаки	Взрослые чистопородные собаки	Взрослые кошки
IgA	Не определяется	30	79	83	Не установлено
IgG	56	143	1445	925	2400
IgM	73	118	45	156	Не установлено

(По Reynolds and Johnson, 1970; Reynolds et al., 1971; Heddle and Rowley, 1975; Schultz and Adams, 1978; Reimann et al., 1986.)

Примеч.: У щенков нормальное содержание иммуноглобулинов значительно отличается от нормального содержания у взрослых собак. При проведении исследования проб на их количественное

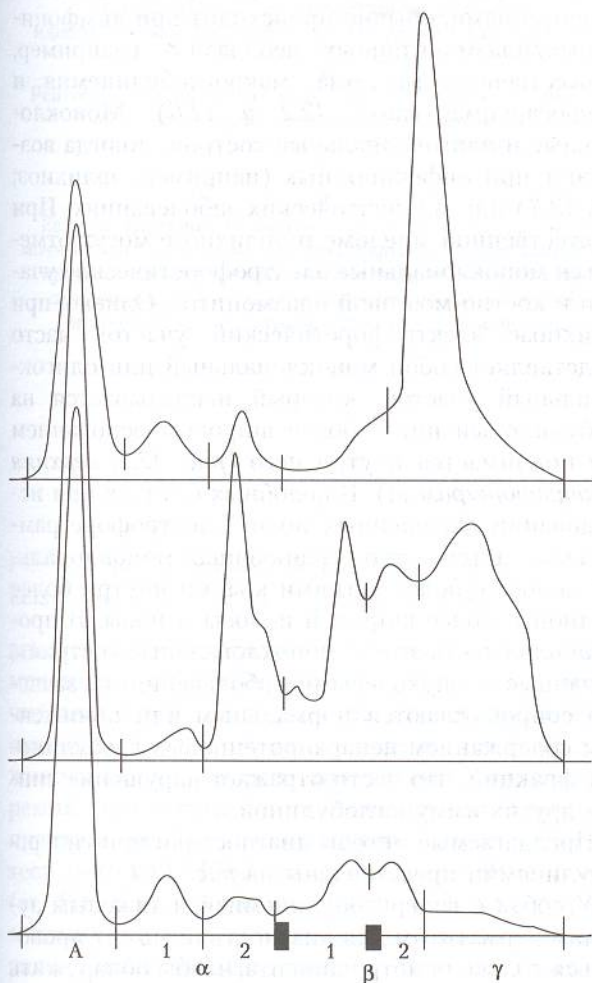


Рис. 12.2. Электрофореграммы разных проб сыворотки собак. Верхнее значение — моноклональная гаммопатия (эрлихиоз); среднее — поликлональная гаммопатия (бластомикоз, эрлихиоз и дирофиляриаз); нижнее — здоровое животное.

содержание у молодых животных рекомендуется сделать контрольное исследование в соответствии с возрастом, так как между разными классами антител существуют значительные отличия в зависимости от возраста животного, когда содержание иммуноглобулинов достигает значений содержания у взрослых животных (например, иммуноглобулин M (IgM) — в возрасте нескольких месяцев, IgG — в возрасте 10–12 месяцев, IgA — в возрасте 18 месяцев; *Feldsburg*, 1994). Вероятно, также существуют породные различия.

Артефакты. Интенсивно окрашенные полосы преципитации при электрофорезе (например, альбумины) свидетельствуют о недооценке содержания, а слабо окрашенные — о переоценке содержания.

IgG мигрирует в области β - и γ -глобулинов, следовательно, концентрации IgG, определяемые методом РИД, обычно выше по сравнению со значениями содержания фракции γ -глобулина, опре-

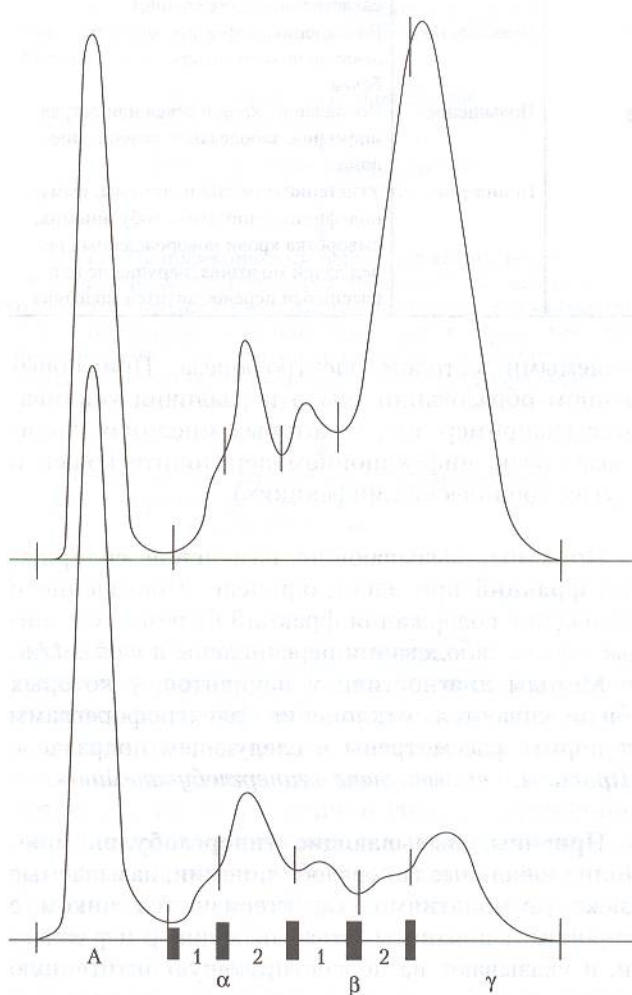


Рис. 12.3. Электрофореграммы разных проб сыворотки кошек. Верхнее значение — поликлональная гаммопатия (инфекционный перитонит кошек); нижнее — здоровое животное.

Интерпретация изменения содержания фракций белков при электрофорезе

Фракции	Изменение содержания	Нарушения, связанные с изменением содержания
Альбумины	Понижение	Недостаточность печени, энтеропатия с потерей белка, тяжелое голодание, неоплазия, потеря белка через почки (клубочковая зона)
α_1	Повышение	Воспалительный процесс или инфекция, злокачественное образование; в норме у новорожденных
α_2	Понижение	Недостаточность печени
	Повышение	Воспалительный процесс или инфекция, заболевание печени, нефротический синдром
	Понижение	Нефротический синдром, злокачественное образование, недостаточность печени, гемолитическая анемия
β_1	Повышение	Нефротический синдром, гемолиз, артефакты
	Понижение	Аутоиммунные заболевания, системная красная волчанка, гемолитическая анемия, абеталипопротеинемия (наследственное заболевание)
β_2	Повышение	Воспаление, инфекция, миелома, заболевание печени, энтеропатия с потерей белка
γ	Повышение	Воспаление, хроническая или острая инфекция, заболевание печени, миелома
	Понижение	Угнетение иммунной системы, иммунодефицит, гипогаммаглобулинемия, сыворотка крови новорожденных перед дачей молозива, нарушение или пассивный перенос антител молозива

деляемыми методом электрофореза. При повышенном образовании IgG эти различия усиливаются (например, при некоторых миеломах, эрлихиозе собак, инфекционном перитоните кошек и других хронических инфекциях).

Причины, вызывающие изменение содержания фракций при электрофорезе. Повышение и понижение содержания фракций белков и связанные с этим заболевания перечислены в табл. 12.6.

Методы диагностики у пациентов, у которых обнаруживаются отклонения электрофореграмм от нормы, рассмотрены в следующем подразделе «Причины, вызывающие гиперглобулинемию».

Причины, вызывающие гиперглобулинемию. Поликлональные гиперглобулинемии, называемые также гаммопатиями, характеризуются пиком с широким основанием, охватывающим β и γ -области, и указывают на персистирующую антигенную стимуляцию и наличие воспалительного процесса (например, хронические бактериальные, вирусные, грибковые заболевания, протозоозы, риккетсиозы или паразитарные инфекции), неоплазию или

аутоиммунное заболевание (табл. 12.2). У собак к основным причинам, в зависимости от географического расположения, относятся кожные паразитозы, пиодермия, дирофиляриаз и эрлихиоз (рис. 12.2 и табл. 12.2). Повышение обычно происходит в β - и γ -областях. У кошек наиболее частой причиной поликлональной гаммопатии является инфекционный перитонит кошек (рис. 12.3). Повышение содержания глобулинов у кошек обычно отмечается в γ -области. У пациентов с гиперглобулинемией может отмечаться сопутствующее снижение синтеза альбуминов, возможно, для поддержания онкотического давления (Thomas and Brown, 1992) или вязкости. При гипоальбуминемии может происходить вторичное повышение содержания глобулинов.

Моноклональные гиперглобулинемии характеризуются электрофоретическим пиком с узким основанием («острие») в β - и γ -областях, который в норме не шире альбуминового пика. Увеличение содержания моноклональных иммуноглобулинов, которые также называются парапротеинами или М-протеинами, обычно происходит при лимфоцитарных/плазмочитарных неоплазиях (например, множественная миелома, макроглобулинемия и лимфосаркома; табл. 12.2 и 12.6). Моноклональные и олигоклональные «острия» иногда возникают при инфекционных (например, эрлихиоз; рис. 12.2) или идиопатических заболеваниях. При множественной миеломе и эрлихиозе могут отмечаться моноклональные электрофоретические участки и костно-мозговой плазмочитоз. Однако, при эрлихиозе электрофоретический участок часто представляет собой моноклональный или олигоклональный участок, который накладывается на глобулиновый пик с более широким основанием или поднимается внутри него (рис. 12.2: верхняя электрофореграмма). В подобных случаях при исследовании окрашенных полос электрофореграммы выявляется четко ограниченная моноклональная полоса с более четкими краями внутри более бледной и более широкой полосы основы. В противоположность этому, моноклональные «острия», связанные с опухолевыми заболеваниями, зачастую сопровождаются нормальным или пониженным содержанием непарапротеиновых глобулиновых фракций, что часто отражает нарушение синтеза других иммуноглобулинов.

Предлагаемые методы диагностики при гиперглобулинемии представлены на рис. 12.4.

У собак с гиперглобулинемией и тяжелым зудящим дерматитом для диагностики может проводиться только осмотр пациента, чтобы обнаружить блох и клещей, или исследование кожного соскоба на клещей. Клещи *Demodex canis* обычно достаточно легко выявляются, тогда как *Sarcoptes scabiei* часто бывает трудно обнаружить. Для ди-

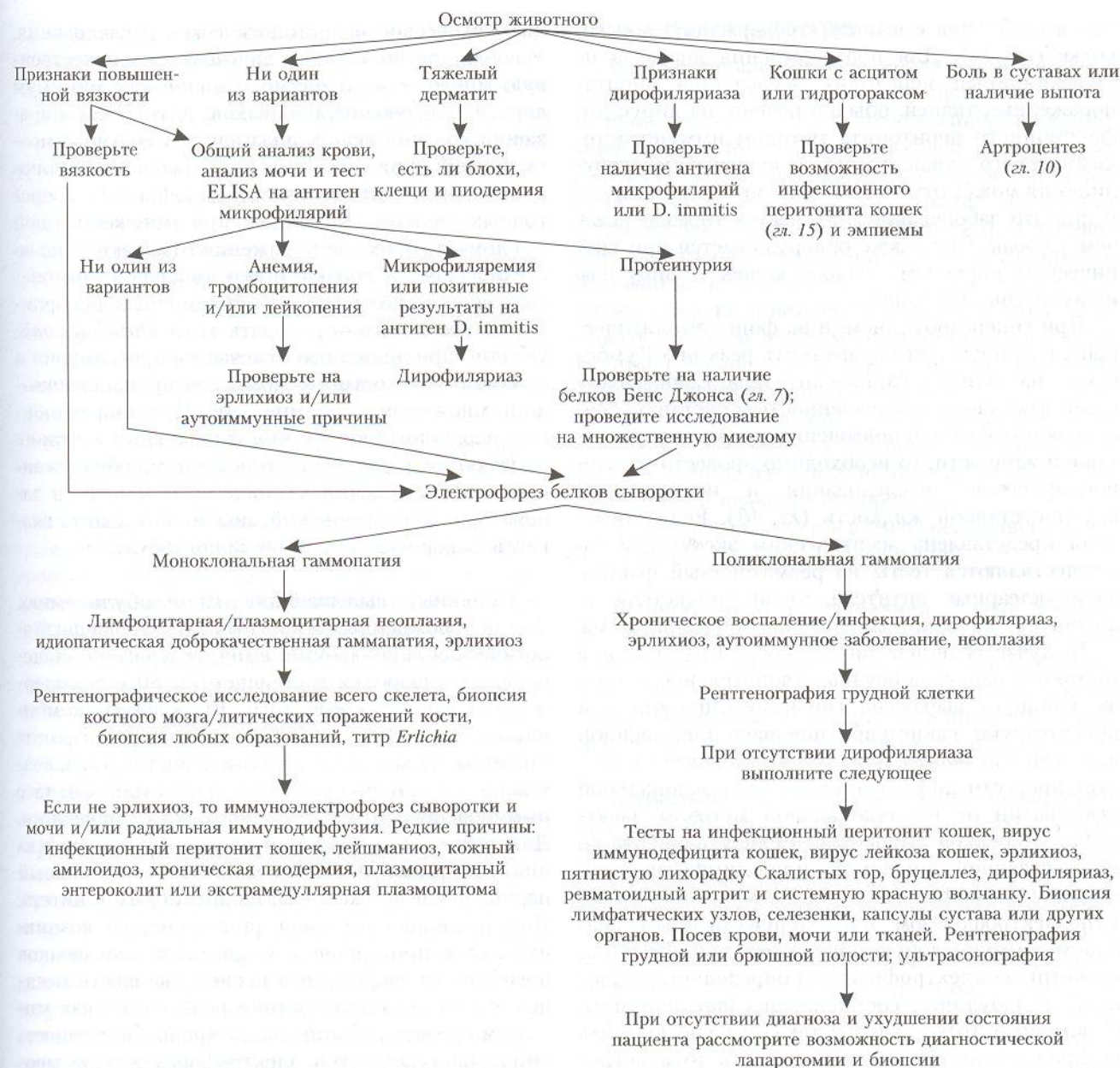


Рис. 12.4. Методы диагностики гиперглобулинемии у собак и кошек.

ELISA — иммуноферментный твердофазный анализ.

агностики на дирофиляриоз проводят иммуноферментный твердофазный анализ (ELISA) на наличие антигенов, тесты Кнотта или Дифила. Если проводится один из двух последних тестов, то у животных, у которых отсутствует микрофиляремия, результаты будут негативными. Таким пациентам необходимо провести серологический тест методом ELISA на антиген *Dirofilaria immitis* (гл. 15). У животных, обитающих на территориях, эндемичных для эрлихиоза или пятнистой лихорадки Скалистых гор, следует определить титры к этим заболеваниям (гл. 15), особенно при наличии анемии, тромбоцитопении, лейкопении или комбинации этих признаков. Исследование на другие инфекционные заболевания (например, бруцеллез

собак, бластомикоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз или криптококкоз кошек) проводится в зависимости от географического расположения, от результатов лабораторных анализов и рентгенографии. Необходимо рассмотреть возможность наличия нескольких причин гиперглобулинемии. Гаммапатии, возникающие при аутоиммунном заболевании и неоплазиях, не затрагивающих лимфоцитарную/плазмочитарную системы, обычно протекают в слабой форме и редко требуют обширного исследования.

У кошек с признаками инфекционного перитонита обычно нет необходимости в определении титров коронавируса. При наличии экссудативного выпота можно установить отношение содержа-

ния г-глобулина в выпоте к содержанию в сыворотке (гл. 15). Для подтверждения диагноза на инфекционный перитонит исследуется биоптат пораженных тканей, обычно печени, на вирус инфекционного перитонита методом иммуногистохимического окрашивания. У кошек гиперглобулинемия может отмечаться при дирофиляриазе, но у них это заболевание встречается гораздо реже, чем у собак. Она также обнаруживается при хроническом вирусном лейкозе кошек и вирусном иммунодефиците кошек.

При гиперглобулинемии на фоне гемолитической анемии следует осуществить реакцию Кумбса и тест на антинуклеарные антитела. Если наряду с ней отмечаются болезненность в суставах, скованная походка или повышение объема внутрисуставной жидкости, то необходимо провести рентгенографические исследования и исследование внутрисуставной жидкости (гл. 10). Если последняя представлена асептическим экссудатом, то осуществляются тесты на ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, титры риккетсий и, возможно, боррелии, вызывающие болезнь Лайма.

В случае, если невозможно поставить диагноз, а состояние пациента неудовлетворительное, к тому же слишком выражена гиперглобулинемия или присутствуют какие-либо признаки повышенной вязкости (*подраздел «Вязкость сыворотки»*), следует провести дифференциацию моноклональной гаммопатии от поликлональной методом электрофореза белков сыворотки. Если у пациента со множественной миеломой или лимфосаркомой выявляется моноклональная гаммопатия, то иммуноэлектрофорезом или количественным анализом иммуноглобулинов методом РИД (или «ракетным» электрофорезом) определяется класс иммуноглобулинов, составляющих парапротеины. С помощью этих анализов также можно выявить непарапротеиновую недостаточность иммуноглобулинов, которая характерна для пациентов с лимфоцитарной/плазмочитарной неоплазиями (*подраздел «Причины, вызывающие гипоглобулинемию»*).

Причинами поликлональной гаммопатии могут быть инфекционный, аутоиммунный или опухолевый процессы. Если не удастся выявить ее причины, то проводится визуализация грудной и брюшной полости для обнаружения скрыто протекающей неоплазии или других нарушений. В крайнем случае, можно провести диагностическую лапаротомию со взятием биопсии.

Причина моноклональной гаммопатии — лимфопролиферативная (включая плазматические клетки) неоплазия. Диагностика моноклональной гаммопатии должна включать рентгенографическое исследование, иммуноэлектрофорез сыворотки и мочи, биопсию костного мозга и дальнейшие

цитологическое и гистологическое исследования. У собак для постановки диагноза на множественную миелому необходимо наличие как минимум двух из следующих признаков: литические поражения костной ткани, плазмоцитоз костного мозга, протеинурия с белками Бенс-Джонса или моноклональное «острие» при электрофорезе сывороточных белков. У кошек при множественной миеломе литические поражения отмечаются не во всех случаях. У собак с моноклональной гаммопатией, обитающих в районах, эндемичных для эрлихиоза, необходимо проверять титр *Ehrlichia canis*. Обычно при эрлихиозе отмечается протеинурия и плазмоцитоз костного мозга, очень напоминающий множественную миелому. При инфекционном перитоните кошек моноклональные «острия» отмечаются редко. По отклонениям, обнаруженным при проведении клинического осмотра и лабораторных исследований, можно определить вязкость сыворотки и наличие криоглобулинов.

Причины, вызывающие гипоглобулинемию.

Для новорожденных животных характерна физиологическая гипоальбуминемия, содержание общего белка сыворотки составляет 60–80% от содержания у взрослых животных. Врожденный комбинированный или избирательный иммунодефицит может иметь место, но редко диагностируется, возможно, по причине того, что щенки или котята с иммунодефицитом быстро погибают от инфекции. Для собак — это чума или парвовирусная инфекция, которыми они заболевают в постнатальный период после снижения материнского иммунитета. Подозрение на иммунодефицит должно возникнуть, если при хорошем уходе несколько щенков погибают от инфекции в первые два-шесть месяцев жизни. Для диагностики необходимо как минимум провести общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, электрофорез белков сыворотки и иммуноэлектрофорез. Для подтверждения диагноза и определения типа дефицитного иммуноглобулина рекомендуется такой количественный метод определения содержания иммуноглобулинов, как РИД или «ракетный» электрофорез.

Количественные методы определения содержания иммуноглобулинов являются более точными по сравнению с преимущественно качественными методами (иммуноэлектрофорез). Более того, избирательный (один класс или подкласс) и частичный дефицит иммуноглобулинов может не всегда выявляться при электрофорезе и иммуноэлектрофорезе сыворотки. При подозрении на гуморальный иммунодефицит любого типа необходимо количественно определить содержание всех классов иммуноглобулинов (и, по возможности, подклассов IgG). Гуморальный иммунодефицит обычно подтверждается обнаружением пониженного со-

держания IgG и IgA, а также нормальным или пониженным содержанием IgM. У собак также может отмечаться избирательная недостаточность IgA, которая обуславливает хронические нарушения иммунитета слизистых, особенно избыточный рост бактерий в тонком отделе кишечника и переходящая гипогаммаглобулинемия. Результаты электрофореза в случаях избирательной или частичной недостаточности иммуноглобулинов могут быть в пределах нормы или даже показывать поликлональные повышения содержания глобулинов. При иммуноэлектрофорезе сыворотки здорового животного полоса преципитации IgA может быть слабо окрашена или не окрашена по причине относительно низкой концентрации IgA или из-за низкого качества антисыворотки или техники проведения. При подозрении на избирательную недостаточность IgA на основании клинических признаков наилучшим методом диагностики является количественный метод РИД или «ракетный» электрофорез. Недостаточность IgA иногда сопровождается повышенными концентрациями IgM или IgG.

На сегодняшний день взаимосвязь между некоторыми видами хронической энтеропатии воспалительного характера (например, лимфоцитарный плазмоцитарный энтерит) и недостаточностью IgA в сыворотке еще четко не выяснена. Также недостаточность местного секретируемого IgA, вероятно, не всегда отражается на содержании IgA в сыворотке. К тому же, было установлено, что низкая концентрация IgA в сыворотке у собак связана с аллергическими и паразитарными заболеваниями и при эффективном лечении она возвращается к нормальным значениям. Это указывает на то, что данные заболевания могут привести к снижению регуляции IgA как иммуномодулятора, не являющегося этиологическим фактором при хроническом воспалении кишечника (Hill et al., 1995). В конечном итоге, нормальные концентрации иммуноглобулинов, специфические для определенной породы, могут позволить лучше понять значение избирательной недостаточности IgA при хронических энтеропатиях.

К наиболее частым причинам гипоглобулинемии относятся внешние кровотечения и энтеропатия с потерей белка. Реже она возникает при нефропатии с потерей белка и недостаточности печени (гл. 7 и 9). У пациентов с парапротеинемией (например, при множественной миеломе, макроглобулинемии или лимфосаркоме) обычно отмечается пониженное содержание иммуноглобулинов, а с подозрением на врожденный иммунодефицит также можно определить содержание компонента и функциональную способность лимфоцитов и фагоцитов (*подраздел «Исследование на клеточный иммунитет»*).

ВЯЗКОСТЬ СЫВОРОТКИ

Редкие показания. Определяют при моноклональной гаммопатии, наличии признаков повышенной вязкости у пациентов с гиперглобулинемией (пониженная перфузия тканей, расширенные сосуды сетчатки, геморрагии в сетчатке или отслоение сетчатки, почечное заболевание, нарушение функции центральной нервной системы и нарушение свертывания крови) или для мониторинга заболеваний, вызывающих повышенную вязкость. Подозрения на повышенную вязкость могут возникать при повышенном содержании белка в сыворотке (обычно > 10 г/дл) или при исследовании физических параметров сыворотки (т.е. вязкости). К причинам повышения вязкости следует отнести и полицитемию, с которой необходимо бороться, если у пациента присутствуют признаки повышенной вязкости сыворотки.

Достоинства: простое и имеющее большое диагностическое значение исследование.

Лабораторные исследования. Вязкость сыворотки определяется вискозиметром Оствальда или капиллярной пипеткой объемом 0,1 мл. Время, необходимое для того, чтобы определенный объем сыворотки вытек из пипетки, сравнивается со временем, необходимым для такого же объема воды.

Нормальный уровень содержания. Относительная вязкость от 1.4 до 1.8: относительная вязкость — время вытекания сыворотки (в секундах), поделенное на время вытекания воды (в секундах).

Артефакты. Уменьшение объема жидкости в организме, которое приводит к повышению концентрации белков сыворотки, может повысить вязкость сыворотки, но вряд ли будет иметь клиническое значение. Заметно повышенная вязкость сыворотки может оказаться помехой при проведении тестов с использованием приборов проточного действия (например, гематологических автоанализаторов).

Препараты, которые могут влиять на вязкость сыворотки. Все препараты, вызывающие уменьшение объема жидкости в организме, могут повысить вязкость сыворотки.

Причины, вызывающие повышение вязкости сыворотки. Относительная вязкость, равная 4 или выше, у людей и, возможно, у собак считается отклонением от нормы. IgM из-за своих относительно крупных размеров чаще всего вызывает повышение вязкости. IgA, который может быть в виде полимера или димера, и очень высокие концентрации IgG также могут стать причиной этого. Лимфоцитарные/плазмоцитарные неоплазии (такие

как множественная миелома, макроглобулинемия и лимфосаркома; табл. 12.2) практически всегда вызывают значительное повышение вязкости. Синдром повышенной вязкости редко встречается при моноклональной гаммопатии, вызванной эрлихиозом.

Методы диагностики показаны на рис. 12.4. Так как основными причинами повышения вязкости являются лимфосаркома и плазмочитарная миелома, то для диагностики необходима аспирация костного мозга, пораженных лимфатических узлов, образований или других органов лимфорегикулярной системы. При неопределенных результатах необходимо взять биопсию и провести гистологическое исследование костного мозга или пораженных тканей. Иногда, если после исследования проб лимфатических узлов, костного мозга или плотных образований не удастся поставить диагноз, цитологическое или гистологическое исследование селезенки и печени позволяют диагностировать лимфоцитарную или плазмочитарную неоплазию.

КРИОПРЕЦИПИТАЦИЯ

Криоглобулины обычно представлены моноклональными или комплексными иммуноглобулинами, которые при низких температурах образуют обратимые преципитаты или гель, но растворяются при нагревании. Они редко обнаруживаются при множественной миеломе собак и при макроглобулинемии.

Редкие показания. Этот тест рекомендуется, если парапротеины образуют преципитат или гель при хранении крови или сыворотки при температуре 4 °C. Хотя редко, но подобные пробы могут обратить на себя внимание при возникновении трудностей с получением точных показаний приборов в анализаторах проточного действия. *Примечание:* криоглобулины не являются холодными агглютинидами (т.е. антителами, которые необратимо связываются с антигеном при температуре <37 °C).

Достоинства: определение содержания криоглобулинов имеет большое значение, потому что без этих данных у пациентов с клиническими и лабораторными признаками повышенной вязкости сыворотки можно получить ложные отрицательные результаты тестов на гиперглобулинемию или на моноклональную парапротеинемию (*подразделы «Электрофорез белков», «Электрофорез»*).

Лабораторные исследования. Содержание криоглобулинов определяется в сыворотке, полученной из крови, собранной и содержащейся при температуре 37 °C, путем первоначального центрифугирования для отделения сыворотки от сгустка и клеток крови. Для криоглобулинов диагности-

тата или геля при охлаждении пробы и растворение их при нагревании. Далее криоглобулины можно классифицировать методом электрофореза сыворотки, иммуноэлектрофореза или количественными методами определения иммуноглобулинов, проводимых при разных температурах. В идеальном случае электрофорез проб сыворотки нужно проводить до и после криопреципитации, а также при повторном растворении криопреципитата.

Артефакты. Криоглобулины часто удаляются вместе со сгустком при проведении манипуляций в лаборатории при комнатной температуре или ниже (охлажденные пробы). Это приводит к получению заниженных значений или к тому, что невозможно выявить гаммопатию методом электрофореза. Криопреципитация также может стать причиной неверных результатов общего анализа крови при использовании автоматических счетчиков клеток.

Причины, вызывающие криоглобулинемию. У собак макроглобулинемия или множественная миелома IgM и IgA классов могут стать причиной криоглобулинемии. Выявление ее указывает на необходимость проведения диагностики на лимфоцитарную/плазмочитарную неоплазию таким же образом, как и для моноклональных гаммопатий. У животных криопреципитация веществ, не являющихся иммуноглобулинами (например, криофибриногенемия), до сих пор не описана.

АНТИНУКЛЕАРНЫЕ АНТИТЕЛА

Общие показания. При нарушениях, указывающих на системную красную волчанку (СКВ), таких как симметричный дерматит, локализованный в основном на голове и слизистых, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, асептический полиартрит, миозит, протеинурия или лихорадка неустановленного генеза. Реже встречаются неврологические нарушения или нарушения функции сердца или легких. Тест также используется для мониторинга пациентов с СКВ, которые проходят лечение.

Достоинства: анализ простой и позволяет выявить аутоиммунное заболевание при позитивных результатах с относительно высоким титром и наличием соответствующих клинических признаков.

Недостатки: этот тест не является специфическим для заболевания (т.е. при многих других заболеваниях, кроме СКВ, может отмечаться положительный титр; табл. 12.7).

Лабораторные исследования. Содержание определяется в сыворотке методом непрямой иммунофлуоресценции. Разбавленная исследуемая сыворотка вместе со специфической тканью поме-

чается на предметное стекло и в термостат. Если антинуклеарные антитела присутствуют, то они связываются с ядерными клетками субстрата и выявляются меченым флюоресцеином антиглобулином. Результат представляется в форме наибольшего разведения сыворотки, при котором отмечается четкое окрашивание ядра. Различается несколько видов ядерной флюоресценции: гомогенная (диффузная), дуговая (периферическая), зернистая (мелкие или крупные «зерна») и ядерная.

Нормальный уровень содержания. Широко варьирует в разных лабораториях по причине использования разных субстратов, контрольных параметров и методик. Для получения точных результатов необходимо соблюдать последовательность процедур и обладать определенными навыками. В сыворотке плода и новорожденных животных ядра не окрашиваются. У здоровых взрослых животных титры обычно составляют 1:5 — 1:10 при проведении теста с использованием монослойных культур клеток (Barta and Pourciau, 1984b) или кусочков печени мыши (Gorman and Werner, 1986). В настоящее время в большинстве лабораторий в качестве субстрата используются монослойные тканевые культуры человеческих эпителиальных клеток (Her-2), что позволяет четче видеть области флюоресценции и стандартизировать последовательность процедуры. Когда эта методика проведения

теста была использована в сравнительном исследовании 112 проб сыворотки собак, то при показателем разведении 1:25 был отмечен значительный положительный титр со специфичностью более 95%. При использовании кусочков печени мыши минимальный значимый титр антинуклеарных антител, составляющий 1:100, был принят за соответствующий значимый титр, используя который удалось выявить идентичную группу собак, в сыворотке которых присутствовали антинуклеарные антитела с такой же специфичностью — выше 95% (Hansson et al., 1996).

Препараты, которые могут повлиять на титр антинуклеарных антител. Любые препараты, угнетающие синтез антител (например, цитотоксические препараты, стероиды или их высокие дозы), могут снизить титр. Наличие позитивных титров антинуклеарных антител было отнесено к применению гризеофульвина, апрессина, новокаинамида, сульфониламидов и препаратов тетрациклинового ряда. Позитивные титры антинуклеарных антител иногда отмечаются у кошек, проходящих курс лечения пропилтиоурацилом или мерказолилом (Peterson et al., 1984, 1988). У некоторых из них под воздействием этих препаратов развились аутоиммунные гемолитические анемия и тромбоцитопения.

Артефакты. Ложные отрицательные результаты: применение меченого флюоресцеином антиглобулина, который не является видоспецифическим. Ложноположительные или ложноотрицательные: неправильное приготовление, хранение или использование реагентов; несоответствующие контрольные параметры.

Причины, вызывающие повышение титра антинуклеарных антител. Позитивный титр может отмечаться при разных инфекционных, воспалительных и опухолевых процессах. В табл. 12.7 представлены другие заболевания, кроме СКВ, при которых может обнаруживаться позитивный титр антинуклеарных антител. У здоровых собак и кошек также может выявляться позитивный титр антител; однако, чаще всего это низкие титры. Позитивные титры при других нарушениях, кроме СКВ, обычно не сильно повышены; следовательно, важно рассмотреть результаты, полученные в лаборатории, для низких, умеренных и высоких титров. Столь же важно определить, имеются ли клинические и клиникопатологические изменения, характерные для СКВ.

К критериям, позволяющим поставить диагноз на СКВ у собак и кошек, относятся наличие позитивного титра антинуклеарных антител плюс одного или нескольких следующих признаков: пора-

Таблица 12.7

Причины, вызывающие повышение титра антинуклеарных антител у собак и кошек

Системная красная волчанка (при этом заболевании титр повышается наиболее значительно)*

Кожные нарушения

- Эритематозная пузырьчатка, редко пузырьчатка вульгарная**
- Дискоидная волчанка
- Генерализованный демодекоз
- Гиперчувствительность к укусам блох
- Плазмочитарный пододерматит

Гематологические нарушения

- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Аутоиммунная тромбоцитопения

Заболевания сердца и легких

- Бактериальный эндокардит
- Дирофиляриаз

Другие нарушения

- Холангиогепатит
- Вирусный лейкоз кошек
- Инфекционный перитонит кошек
- Ревматоидный артрит
- Лимфоцитарный тиреоидит
- Разные неоплазмы
- Аутоиммунный язвенный стоматит**

* Титры от умеренных до высоких.

** Умеренные титры.

Если титр антинуклеарных антител позитивный, то при заболевании без пометок * или ** он, вероятнее всего, низкий.

жения кожи или ротовой полости с гистопатологическими и иммунопатологическими изменениями, характерными для СКВ, полиартрит, гемолитическая анемия с позитивной реакцией Кумбса, тромбоцитопения, нефропатия с потерей белка (с иммунофлюоресцентными или иммуногистохимическими изменениями, характерными для СКВ), миозит или неврологические нарушения (особенно у кошек).

Наиболее важный критерий для постановки диагноза на СКВ — позитивный титр антинуклеарных антител, что позволяет подтвердить имеющиеся клинические признаки и не проводить дифференциальную диагностику (например, на лейкомию или инфекционный перитонит кошек, холангиогепатит, риккетсиозы и системные паразитарные заболевания). Для кошек и собак не существует каких-либо хорошо выраженных типов флюоресценции антинуклеарных антител, которые позволили бы дифференцировать СКВ от других аутоиммунных заболеваний, при которых отмечается позитивный титр антинуклеарных антител (табл. 12.7). Хотя часто при СКВ титры антинуклеарных антител выше, чем при других нарушениях, могут быть некоторые совпадения значений. Значения титра не коррелируют со степенью тяжести заболевания. Однако периодическое определение титра антинуклеарных антител может быть полезным для наблюдения за улучшением состояния пациента.

При наличии позитивного титра на антинуклеарные антитела для дифференциации СКВ от других аутоиммунных заболеваний можно провести следующие дополнительные тесты: при дерматите, локализуемом преимущественно на границах кожи и слизистой, рекомендуется взятие биопсии, гистологическое и иммуногистохимическое исследование или исследование методом прямой иммунофлюоресценции (подраздел «Иммуноокрашивание тканей»); при гемолитической анемии необходимо провести реакцию Кумбса на антиглобулин (гл. 3) и тесты на паразитарные заболевания крови; при воспаленных и болезненных суставах следует осуществить артроцентез и исследования жидкости (гл. 10), а также тест на ревматоидный фактор (см. далее); при тромбоцитопении по неустановленным причинам эффективны тесты на антимегакариоцитные антитела (подраздел «Тесты на аутоиммунную тромбоцитопению»). При наличии протеинурии рекомендуется биопсия почек.

ТЕСТ НА КРАСНУЮ ВОЛЧАНКУ (ТЕСТ НА LE-КЛЕТКИ)

Общие показания. Он проводится при подозрении на СКВ (подраздел «Антинуклеарные антитела»).

Достоинства: специфичность; не требует видоспецифичных реагентов, следовательно, тест является более доступным.

Недостатки: требует много времени и обладает меньшей чувствительностью по сравнению с тестом на антинуклеарные антитела; необходимы очень свежие пробы крови.

Лабораторные исследования. В зависимости от методов, которые применяет та или другая лаборатория, для теста используется кровь с гепарином или свернувшаяся кровь. Механическое разрушение свежей крови, взятой у пациента, больного СКВ, при помещении ее в термостат приводит к образованию LE-клеток в результате опсонизации ядер погибших клеток антинуклеарными антителами (LE-фактор) и поглощением этого материала выжившими фагоцитами. Эти клетки обнаруживаются при цитологическом исследовании мазков, приготовленных специальными методами. Образование LE-клеток *in vivo* встречается редко в обычных мазках костного мозга или в суставной жидкости у пациентов с полиартритом («Цветной препарат 5А»), но присутствие этих клеток указывает на крайне высокую вероятность СКВ.

Артефакты. LE-клетки необходимо дифференцировать от артефактов клеток красной волчанки, которые являются нейтрофилами, фагоцитировавшими интактное ядро другой клетки. Тест на LE-клетки зависит от комплемента, низкие концентрации которого, а также избыточное содержание гепарина или невозможность использовать свежую кровь могут стать причинами ложнонегативных результатов.

Препараты, приводящие к ложноотрицательным результатам. Применение стероидов приводит к искажению результатов теста на LE-клетки, которые более чувствительны к воздействию стероидов по сравнению с тестом на антинуклеарные антитела.

Условия, при которых препараты считаются позитивными на LE-клетки. В идеальном случае для диагностики СКВ необходимо наличие как минимум трех-четырех LE-клеток в мазке. Тест необходимо проводить по меньшей мере втрое и только после этого результаты можно считать негативными. Как уже было сказано, тест является специфическим для СКВ, но он не обладает хорошей чувствительностью. У пациентов с СКВ и позитивными результатами теста на антинуклеарные антитела часто обнаруживаются негативные результаты. Видимо, у них отсутствуют специфические аутоантитела к ДНК-гистону, который принимает участие в образовании LE-клеток, но

имеются другие типы антинуклеарных антител, которые выявляются методом иммунофлюоресценции. При других заболеваниях позитивные результаты теста отмечаются редко (например, при рассекающем остеохондрите, заболевании суставов неиммунологического характера, неоплазии и диссеминированном внутрисосудистом свертывании). При получении препаратов, позитивных на LE-клетки, рекомендуется провести тест на титр антинуклеарных антител и другие исследования, подтверждающие СКВ, которые были описаны выше в подразделе «Антинуклеарные антитела». В настоящее время лучший показательный тест на СКВ — определение титра антинуклеарных антител.

АНТИГЛОБУЛИНОВЫЙ ТЕСТ (РЕАКЦИЯ КУМБСА)

См. гл. 3.

ТЕСТЫ НА АУТОИММУННУЮ ТРОМБОЦИТОПЕНИЮ

Общие показания. Тест проводится при наличии у собак или кошек значительной тромбоцитопении ($< 50\,000/\text{мкл}$), особенно если при этом присутствует патологическое кровотечение. К типичным типам кровотечения, связанного с недостаточностью тромбоцитов, относится кровотечение со слизистых (например, эпистаксис, гематурия, мелена), петехии и экхимозы или геморрагическая пурпура. У пациентов с тромбоцитопенией, вызванной иммунологическими нарушениями, могут обнаруживаться аутоантитела (или перекрестно-реагирующие антитела) к тромбоцитам, высокие концентрации связанных с тромбоцитами антител (к препаратам или другим чужеродным антигенам) или иммунные комплексы, а также инфекционные заболевания, при которых микроорганизмы или паразиты напрямую инфицируют тромбоциты или мегакариоциты (например, *E.canis*, *E.platys*, вирус лейкоза кошек; гл. 15). В настоящее время не существует широко доступного теста, который позволил бы поставить диагноз на аутоиммунную тромбоцитопению. Тест на фактор 3 тромбоцитов более не рекомендуется проводить. Другие тесты для определения связанных с тромбоцитами антител или циркулирующих аутоантител к тромбоцитам с использованием разных методов иммунологического анализа (ELISA, проточная цитометрия) еще не приспособлены для повсеместного применения. Методы определения содержания связанных с тромбоцитами антител обычно характеризуются высокой чувствительностью, но они менее специфичны для аутоиммунной тромбоцитопении по сравнению с методами, при которых определяется содержание циркулирующих в крови аутоантител к тромбоцитам. В настоящее время наиболее доступен тест

на аутоантитела к мегакариоцитам. Это метод прямой иммунофлюоресценции (подраздел «Иммуноокрашивание тканей») для определения содержания связанных с мегакариоцитами антител (мегакариоциты являются предшественниками тромбоцитов).

Лабораторные исследования. Для исследования используются незафиксированный высушенный на воздухе мазок или мазок-отпечаток костного мозга. В исследовании на аутоантитела к мегакариоцитам применяется тот же принцип, который представлен далее в подразделе, где описывается флюоресцирующее иммуноокрашивание.

Достоинства: позитивные результаты теста помогают в постановке клинического диагноза на аутоиммунную тромбоцитопению.

Недостатки: тест не является специфичным на аутоантитела к мегакариоцитным/тромбоцитным антигенам и, следовательно, может давать положительные результаты при тромбоцитопении по причине инфекционных процессов (при некоторых из них значительное ослабление иммунной системы может возникать из-за тромбоцитопении). Данные о чувствительности и специфичности этого теста отсутствуют. У некоторых пациентов в костном мозге отмечается недостаток мегакариоцитов, и в пробах костного мозга, смешанных с кровью, не всегда удается обнаружить присутствующие там мегакариоциты.

Интерпретация результатов. Позитивные результаты теста на аутоантитела к мегакариоцитам однозначно указывают на первичную или вторичную аутоиммунную тромбоцитопению, и необходимо использовать все возможные методы, чтобы исключить тромбоцитопению, возникающую при применении препаратов или при инфекционных процессах (гл. 5). Так как при экспериментальном инфицировании животного возбудителем *E.canis* обнаруживались аутоантитела к тромбоцитам, то была установлена роль аутоиммунитета или перекрестной реактивности антител с антигенами мембраны тромбоцитов (Harrus et al., 1996). Необходимо учитывать эти факторы при обследовании собак с тромбоцитопенией. Негативные результаты теста на аутоантитела к мегакариоцитам исключают аутоиммунную тромбоцитопению. Как и в отношении тестов на антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор, любой тест на связанные с тромбоцитами и мегакариоцитами аутоантитела необходимо интерпретировать в соответствии с другими подобными лабораторными и клиническими исследованиями, а также исключать иные причины, вызывающие тромбоцитопению, присутствие сопутствующих симптомов иммунных или аутоиммунных заболеваний у пациентов с тромбо-

титрованием и, при соответствующих обстоятельствах, реакцию на кортикостероидное или комбинированное иммуносупрессивное лечение.

ТЕСТ НА РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР

Общие показания. Он рекомендуется при подозрении на ревматоидный артрит у собак, особенно мелких пород, у которых отмечается хромота, повышение температуры, отек или болезненность в области нескольких суставов, особенно периферических. При хроническом течении болезни может проявляться хруст и слабость суставов. К неспецифическим признакам относятся анорексия, лихорадка, угнетенное состояние и нежелание двигаться. Эти проявления могут предшествовать клиническим признакам заболевания суставов и его обнаружению при рентгенографическом исследовании.

Недостатки: низкая чувствительность (т.е. большое количество ложных негативных результатов) и не очень высокая специфичность на ревматоидный артрит у собак из-за относительно низких титров.

Лабораторные исследования. Сыворотка хранится в холодильнике, но не в замороженном виде. Для обнаружения ревматоидного фактора у собак (аутоантител против собственного IgG) рекомендуется использовать тест Роуз-Ваалера. У собак ревматоидный фактор в основном представлен IgG, но это также могут быть и смешанные комплексы из IgG, IgA и IgM (Halliwell et al., 1989). Факторы определяются путем добавления к эритроцитам овцы, сенсibilизированным IgG кролика, ряда разведений сыворотки пациента и помещения смеси в термостат (кроличий тест Роуз-Ваалера). При наличии ревматоидного фактора происходит агглютинация. Так как в сыворотке собак часто содержатся естественные антитела к эритроцитам овцы, то необходимо использовать контрольную пробу с несенсибилизированными эритроцитами овцы. Если в ней происходит агглютинация при равном или более высоком разведении, то перед проведением теста необходимо абсорбировать естественные антитела из сыворотки. Для обнаружения ревматоидного фактора у собак не рекомендуется использовать латекс-тесты, так как результаты плохо воспроизводятся и недостаточно специфичны. Титры при латекс-тесте могут значительно отличаться от титров, полученных при тесте Роуз-Ваалера (Halliwell et al., 1989; Wood et al., 1980). Оба теста можно провести в медицинских лабораториях; необходимы соответствующие контрольные пробы.

Интерпретация результатов. У здоровых животных при проведении теста Роуз-Ваалера разностный титр (разница между титрами, при которых

происходит агглютинация несенсибилизированных и сенсibilизированных эритроцитов овцы) должен быть не менее 8 (Barta, 1993). Значения титра антител к сенсibilизированным эритроцитам, не скорректированные значениями титра естественных антител к эритроцитам овцы, могут быть неверными, так как у некоторых здоровых животных отмечаются повышенные титры естественных антител к эритроцитам овцы. В некоторых лабораториях тест Роуз-Ваалера проводят, предварительно абсорбируя всю сыворотку для теста эритроцитами овцы. В этом случае у здоровых животных титр должен быть не меньше 16 (Halliwell et al., 1989).

Артефакты. Сыворотка для теста не должна быть заморожена, так как активность ревматоидного фактора, особенно IgM, может быть разрушена, что приведет к ложным негативным результатам. У собак ревматоидный фактор имеет тенденцию к самоагрегации, формируя мультимерные комплексы, которые значительно снижают определяемый титр. Титр ревматоидного фактора может колебаться, иногда даже давая негативные результаты теста; эти колебания, очевидно, не связаны с тяжестью заболевания (Halliwell et al., 1989). При проведении теста Роуз-Ваалера ложные позитивные результаты могут возникать, если в сыворотке пациента содержатся антитела к эритроцитам овцы и они не были абсорбированы.

Причины, вызывающие повышение титра ревматоидного фактора. Так как ревматоидный фактор является антителом к Fc-фрагментам иммуноглобулиновых молекул, и его патологическое действие проявляется только после связывания антитела с антигеном, то при любом заболевании, сопровождающемся образованием долговременных иммунных комплексов, может начаться формирование ревматоидного фактора. Результаты теста Роуз-Ваалера на ревматоидный фактор считаются положительными, если разностный титр равен 1:8 или выше (Barta, 1993). У 40–75% собак с ревматоидным артритом отмечаются позитивные результаты теста на ревматоидный фактор. Следовательно, негативный результат теста не исключает наличие ревматоидного фактора (Gorman and Werner, 1986). У здоровых животных этот тест редко дает положительные результаты, иногда он может быть позитивным у некоторых пациентов с СКВ, так как ревматоидный фактор является частью комплекса СКВ. Частота его образования при других артропатиях и системных заболеваниях не была точно определена тестом Роуз-Ваалера, но при этих артропатиях он обнаруживался с помощью других тестов (в титрах, сравнимых с титрами у пациентов с ревматоидным артритом;

Carter et al., 1989). Таким образом, позитивный результат теста на ревматоидный фактор никогда не должен быть единственным критерием для постановки диагноза на ревматоидный артрит у собак.

Ревматоидный артрит является прогрессирующим, эрозивным иммуногенным полиартритом, который необходимо дифференцировать от других типов заболеваний суставов, желательнее до того, как произойдет разрушение сустава. К сожалению, для обнаружения ревматоидного фактора не существует высоконадежного теста, который бы позволил провести такую дифференциацию. К другим диагностическим исследованиям относятся рентгенография суставов и исследование синовиальной жидкости. При септическом артрите часто образуются эрозивные поражения, более выраженные на крупных суставах, а также отмечаются признаки сепсиса в стандартных анализах крови и синовиальной жидкости (гл. 10), включая и посев культуры. В противоположность этому, при ревматоидном артрите эрозивные поражения обычно наблюдаются в более мелких периферических суставах и только потом обнаруживаются в крупных. На ранних стадиях этого заболевания при рентгенографическом исследовании поражения могут быть нечетко выражены или не выявляться. Более того, не существует каких-либо четких показателей, которые бы позволили точно дифференцировать ревматоидный артрит, СКВ и другие типы иммуногенных заболеваний суставов со схожими результатами цитологического исследования суставной жидкости. Наиболее надежным методом диагностики ревматоидного артрита у собак является гистопатологическое исследование синовиальной оболочки пораженных суставов. С его помощью можно поставить диагноз на ранних стадиях и назначить лечение пациентам, у которых на рентгенографическом снимке отсутствуют классические изменения. Для дифференциации СКВ от ревматоидного артрита эффективно определение титра антинуклеарных антител; при СКВ титр обычно позитивный, но иногда он может быть позитивным и при ревматоидном артрите. Обнаружение обоих типов аутоантител может отмечаться при редко возникающем комбинированном течении СКВ и ревматоидного артрита, так называемом «синдроме перекрытия», или просто при появлении множественных аутоантител у пациента с СКВ и ревматоидным артритом. В любом случае для постановки диагноза необходимо учитывать клинические признаки.

ИММУНООКРАШИВАНИЕ ТКАНЕЙ

Для иммунофлюоресцентного исследования тканей используется флюоресцирующий краситель, связанный с антителами (изотиоцианат флю-

оресцеина), которые позволяют выявить антиген, иммуноглобулин или комплемент. Существует несколько методов иммуногистохимического окрашивания с использованием антител, связанных с ферментом, в хромогенной системе. Исследование может проводиться прямым и непрямым методом. При прямом методе ткани исследуются на депонированные в них антигены, иммуноглобулины или комплемент.

Общие показания. Проводится при подозрении на аутоиммунное заболевание кожи или редко при болезнях внутренних органов (например, почек), которые могут иметь иммунологические причины. В ветеринарии для этого теста используют в основном образцы биопсии эрозивных или везикулобуллезных поражений кожи.

Достоинства: иногда тест позволяет поставить окончательный диагноз; для некоторых иммуногистохимических исследований можно использовать зафиксированную в растворе формалина ткань, что позволяет проводить стандартное гистопатологическое исследование и иммуноокрашивание с использованием материала одной и той же биопсии.

Недостатки: необходимо уделять повышенное внимание отбору и хранению тканей; на результаты теста значительное влияние оказывают кортикостероиды; для некоторых иммунофлюоресцентных методов необходима специальная фиксирующая/транспортная среда или свежая моментально замороженная проба ткани.

Приготовление пробы. Требования к взятию и хранению образцов тканей, полученных при биопсии, зависят от используемого метода и применяемых реагентов, поэтому необходимо связаться с лабораторией и уточнить эту информацию. При заболеваниях кожи важно взять образцы как первичных поражений на ранних стадиях (везикулы, буллы или пустулы), так и края с участком неповрежденной кожи. Рекомендуется брать несколько образцов. Для взятия образцов первичных поражений может потребоваться неоднократный осмотр животного за один день для обнаружения подходящего, только начинающего вскрываться поражения. Изъязвленные поражения или покрытые коркой или рубцом не имеют ценности. В идеальном случае образцы биопсии для иммунофлюоресценции не должны быть получены с поверхности носовой полости или с подушек лап при наличии первичных поражений в других местах, так как позитивные результаты окрашивания на базальной мембране этих областей отмечаются у 45 и 73% здоровых собак соответственно (Scott et al., 1987a). Образцы биопсии для стандартного гистопатологического исследования должны быть взяты

тех же, или, в крайнем случае, с подобными поражениями. Более крупные образцы можно разделить на две части, чтобы для обоих тестов был использован одинаковый материал. Образцы биопсии не должны храниться прикрепленными к стенке емкости для фиксации, поскольку это может вызвать неравномерное сохранение и привести, ложным негативным результатам.

Лабораторные исследования. Подготавливаются образцы тканей и помещаются в термостат с мечеными антителами к IgG, IgM, IgA или C3 и исследуются методом флюоресцентной микроскопии для иммунофлюоресцентного анализа или стандартной микроскопией для иммуногистохимического анализа.

Нормальный уровень содержания. В здоровом эпидермисе не выявляются депонированные в межклеточном пространстве или на базальной мембране иммуноглобулины. Не надо принимать неспецифическую флюоресценцию рогового слоя за отложения иммуноглобулинов. Для выявления неспецифического окрашивания необходимы соответствующие контрольные пробы.

Артефакты. Взятие при биопсии материала с неподходящих поражений дает ложные негативные результаты. Кожные бактериальные инфекции могут стать причиной депонирования иммуноглобулинов в пустулах, и этот процесс не надо путать с аутоиммунным заболеванием. Для отлич

чения артефактного, неспецифического и специфического (действительного) иммуноокрашивания необходим соответствующий контроль за качеством реагентов и личный опыт.

Препараты, которые могут повлиять на результаты. Применение кортикостероидов и иммунодепрессантов (например, циклофосфамидов) может привести к негативным результатам. Если животное получает короткодействующие кортикостероиды, то они должны быть отменены как минимум за три недели до взятия биопсии, а пролонгированные кортикостероиды в инъекциях — и за более длительный период (один-два месяца).

Причины, вызывающие позитивные результаты иммуноокрашивания. Основные заболевания кожи, при которых иммуноокрашивание имеет диагностическое значение, локализация депонирования иммуноглобулинов/комплемента и другие необходимые лабораторные показатели перечислены в табл. 12.8.

Результаты иммуноокрашивания необходимо интерпретировать с результатами клинических и гистопатологических исследований. Депонирование иммуноглобулинов может происходить и при других заболеваниях кожи, включая грибовидный микоз, пиодермию и акариаз. При этих нарушениях окрашивание обычно имеет зернистый и точечный характеры и чаще отмечается в пустулах, чем в прилегающих тканях.

Таблица 12.8

Критерии диагностики аутоиммунных заболеваний кожи собак и кошек

Заболевание	Прямое иммуноокрашивание	Антинуклеарные антитела
Пузырчатка вульгарная	Межклеточное пространство <i>Собаки:</i> IgG>IgA, IgM, C <i>Кошки:</i> Ig >C	Практически всегда негативный
Вегетирующая пузырьчатка	Межклеточное пространство	Негативный
Листовидная пузырьчатка	Межклеточное пространство <i>Собаки:</i> IgG>>IgA, IgM, C <i>Кошки:</i> Ig	<i>Собаки:</i> иногда позитивный (низкий титр антинуклеарных антител) <i>Кошки:</i> негативный
Эритематозная пузырьчатка	Межклеточное пространство Область базальной мембраны <i>Собаки:</i> IgG>IgA, IgM, C <i>Кошки:</i> Ig, C	<i>Собаки:</i> иногда позитивный <i>Кошки:</i> негативный
Буллезный пемфигоид	Область базальной мембраны <i>Собаки:</i> IgG, IgA, C >IgM	Негативный
Дискоидная волчанка	Область базальной мембраны IgG, IgM, IgA, C	Обычно негативный
Системная красная волчанка	Область базальной мембраны <i>Собаки:</i> C>IgM, IgA, >IgG <i>Кошки:</i> Ig	Практически всегда позитивный
Васкулит	Стенки кровеносных сосудов дермы IgG, IgM, C>IgA	Негативный
Линейный дерматит, связанный с IgA	Область базальной мембраны IgA>C	Негативный

(По Scott et al., 1987a, 1987b.)

Примеч.: > значит «более часто, чем».

При иммуноокрашивании почечной ткани иммуноглобулины обнаруживаются у большинства собак с гломерулонефритом иммунного генеза. Иммуноглобулины депонируются вокруг мембраны почечных клубочков и имеют зернистый мультифокальный или сегментарный вид при иммунофлюоресценции. Также окрашивание может отмечаться в мезангии, почечных канальцах и почечной сосудистой сети. Окрашивание происходит при наличии иммунных комплексов, содержащих IgG, IgM, C3 и реже IgA. У собак и кошек гломерулонефрит с образованием иммунных комплексов — наиболее частая причина клубочковой флюоресценции. К некоторым заболеваниям, сопровождающимся гломерулонефритом, относятся болезни кожи воспалительного характера, опухолевые процессы, СКВ, перитонит, панкреатит, дирофиляриаз, врожденное заболевание почек, гастроэнтерит, гипотиреоз, сахарный диабет, пиометра, эндокардит и вирусный лейкоз кошек.

МЕТОД НЕПРЯМОЙ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ

При непрямой иммунофлюоресценции в сыворотке определяется наличие циркулирующих аутоантител к специфическому компоненту ткани, такому как базальная мембрана кожи, межклеточное вещество или базальная мембрана почечных клубочков. Тест на антиядерные антитела, рассмотренный выше, является одним из примеров метода непрямой иммунофлюоресценции.

Редкие показания. Применяется как дополнительный тест при подозрении на пузырчатку, буллезный пемфигоид или гломерулонефрит иммунного генеза.

Достоинства: это неинвазивный метод определения циркулирующих аутоантител к элементам ткани, особенно когда возникают сложности со взятием биопсии этих органов или результаты биопсии не позволяют поставить диагноз.

Недостатки: значительно менее чувствительный метод по сравнению с методом прямого иммуноокрашивания, так как с помощью него может быть обнаружено только относительно большое количество антител. *Не рекомендуется проводить этот тест, так как он очень редко дает положительные результаты при заболеваниях кожи, при которых установлен их иммунный генез или при гломерулонефрите иммунного генеза.*

ИССЛЕДОВАНИЕ НА КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

При подозрении на иммунодефицит в качестве показательных используются стандартные общедоступные тесты. К ним относятся общий анализ крови (общее содержание лимфоцитов и нейтро-

филов), определение содержания иммуноглобулинов в сыворотке (см. подраздел «Причины, вызывающие гипоглобулинемию») и определение титров антител при применении вирусных вакцин против чумы или парвовирусной инфекции. В некоторых случаях тяжелого комбинированного иммунодефицита отмечаются длительные лимфопении с содержанием лимфоцитов значительно ниже 1000/мкл, а значительные нейтрофилии (> 50 000/мкл) часто отмечаются при нарушении функции нейтрофилов или хемотаксиса (гл. 4). Иногда для подтверждения диагноза врожденного или приобретенного иммунодефицита проводится стандартное гистологическое исследование и иммунофенотипное окрашивание ткани, полученной при биопсии лимфатических узлов. К возможным отклонениям, которые могут быть обнаружены, относятся истощение или нарушение распределения популяций В- и Т-лимфоцитов в лимфатическом узле.

Методы оценки клеточного иммунитета у мелких домашних животных хорошо отработаны, но их клиническое применение ограничено, так как мало лабораторий имеет возможность осуществлять такие исследования, а для проведения некоторых тестов пробы должны быть доставлены в течение нескольких часов после их взятия. К тестам на клеточный иммунитет относятся исследование бластогенеза (трансформации) лимфоцитов, исследования на клетки, обладающие цитотоксичностью, определение количества субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, функциональной способности нейтрофилов и определение гистосовместимых антигенов к лейкоцитам/эритроцитам. При необходимости исследования клеточного иммунитета ветеринарный врач должен обратиться в ветеринарный колледж или другой научный центр для выяснения возможности его проведения. Многим исследователям будет интересно изучить спонтанно проявившиеся врожденные или приобретенные нарушения в этой области.

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ФАГОЦИТОВ

Клинически проявляющееся нарушение функции фагоцитов у чистопородных собак (например, ирландских сеттеров и веймаранеров) или у близких по происхождению метисов может присутствовать врожденный или наследственный дефект. Такие животные с раннего возраста страдают хроническими или рецидивирующими бактериальными инфекциями, которые сопровождаются повышенным содержанием нейтрофилов и общим слабым развитием. Тесты включают исследование фагоцитоза, бактерицидной функции, реакции хемотаксиса и проверку на маркеры поверхности клеток, таких как молекулы, обеспечивающие адгезию лейкоцитов LFA-1 и Mo-1. Когда

удет установлено, что генетические маркеры являются причиной нарушения функции лейкоцитов, тогда в будущем генетические тесты для постановки диагноза и в качестве показательных тестов станут более доступными.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ

Общие показания. Низкая эффективность вакцинации, хронические инфекции, не поддающиеся лечению, периодическое повышение или понижение содержания лимфоцитов, дифференциация между неопластической и реактивной пролиферацией лимфоцитов путем оценки клональности.

Лабораторные исследования. Обычно изучаются лимфоциты периферической крови, но также можно исследовать ткань лимфатических узлов, полученную при биопсии. В отношении специфики обращения с пробами проконсультируйтесь в лаборатории.

Причины, вызывающие изменение соотношения содержания Т- и В-клеток. На соотношение содержания Т- и В-клеток оказывают влияние наследственные дефекты иммунной системы, лимфосаркома, лимфоцитарный лейкоз и некоторые вирусные инфекции (особенно ретровирусы, такие как вирус лейкоза кошек, вирус иммунодефицита кошек и другие, инфицирующие лимфоидные клетки). В настоящее время для интерпретации результатов у собак и кошек имеются ограниченные данные.

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЛИМФОЦИТОВ *IN VITRO*

Общие показания. Низкая эффективность вакцинации или рецидивирующие инфекции. Для оценки функциональной способности лимфоцитов наиболее часто используется тест трансформации лимфоцитов.

Недостатки: мало лабораторий проводят этот тест; он является всего лишь имитацией стимуляции *in vivo*; следовательно, результаты должны рассматриваться только как приблизительные.

Лабораторные исследования. Изолированные лимфоциты подвергаются воздействию разных веществ, которые вызывают их активизацию и деление. Пролиферация стимулированных клеток оценивается количественно по увеличению поглощения радионуклеотидов по сравнению с контрольной пробой клеток, взятой у здорового животного того же вида и возраста. С помощью этих тестов можно исследовать как нарушение функции лимфоцитов, так и наличие супрессив-

ных факторов в сыворотке, которые могут наружаться при многих приобретенных заболеваниях. При желании определить функцию лимфоцитов *in vitro* читателю рекомендуется обратиться в местную/районную ветеринарную иммунологическую лабораторию для получения дополнительной информации о том, где можно провести этот тест.

ЛИТЕРАТУРА

- Barta O: Rose-Waaler test. In Barta O (ed): Veterinary Clinical Immunology Laboratory. Blacksburg, BAR-LAB, 1993, pp. D2-7—D2-14.
- Barta O, Pourciau SS: Electrophoresis. In Barta O (ed): Laboratory Techniques of Veterinary Clinical Immunology. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1984a, pp. 116—122.
- Barta O, Pourciau SS: Antinuclear antibody (ANA) testing. In Barta O (ed): Laboratory Techniques of Veterinary Clinical Immunology. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1984b, pp. 159—163.
- Benjamin MM: Protein. In Outline of Veterinary Clinical Pathology. 3rd ed. Ames, Iowa State University Press, 1978, pp. 108—115.
- Breitschwerdt EB, Woody BJ, Zerbe CA, et al: Monoclonal gammopathy associated with naturally occurring canine ehrlichiosis. J Vet Intern Med 1987; 1:2—9.
- Carter SD, Bell SC, Bari ASM, Bennett D: Immune complexes and rheumatoid factors in canine arthritides. Ann Rheum Dis 1989; 48:185—195.
- Feldsburg PJ: Overview of the immune system and immunodeficiency diseases. Vet Clin North Am 1994; 24:629—651.
- German NT, Werner LL: Diagnosis of immune-mediated diseases and interpretation of immunologic tests. In Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy 9. Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp. 427—435.
- Halliwel REW, Werner LL, Baum DE, et al: Incidence and characterization of canine rheumatoid factor. Vet Immunol Immunopathol 1989; 21:161—175.
- Hansson H, Trowald-Wigh G, Karlsson-Parra A: Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence in dog sera: Comparison of rat liver tissue and human epithelial-2 cells as antigenic substrate. J Vet Intern Med 1996; 10:199—203.
- Harms S, Waner T, Weiss DJ, et al: Kinetics of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis. Vet Immunol Immunopathol 1996; 51:13—20.
- Heddl RJ, Rowley D: Dog immunoglobulins: Immunochemical characterization of dog serum, saliva, colostrum, milk and small bowel fluid. Immunology 1975; 29:185—195.
- Hill PB, Moriello KA, DeBoer DJ: Concentrations of total serum IgE, IgA, and IgG in atopic and parasitized dogs. Vet Immunol Immunopathol 1995; 44:105—113.
- Kaneko JJ: Serum proteins and the dysproteinemias. In Kaneko JJ (ed): Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 3rd ed. San Diego, Academic Press, 1980, pp. 97—118 and Appendix VI.
- Langlais-Burgess L, Lumsden JH, Mackin A: Concurrent hypoadrenocorticism and hypoalbuminemia in dogs: A retrospective study. J Am Anim Hosp Assoc 1995; 31:307—311.
- Moore GE, Mahaffey EA, Hoenig M: Hematologic and serum biochemical effects of long-term administration of anti-inflammatory doses of prednisone in dogs. Am J Vet Res 1992; 53:1033—1037.
- Peterson M, Hurvitz A, Leib M, et al: Propylthiouracil-associated hemolytic anemia, thrombocytopenia, and antinuclear antibodies in cats with hyperthyroidism. JAVMA 1984; 184:806—808.

Нарушения репродуктивной системы

- **Основные методы диагностики**
- **Вагинальное цитологическое исследование**
 - Определение сроков вязки и родов
 - Нарушение цикла
 - Неправильные сроки вязки
- **Выделения из вульвы и другие нарушения**
 - Кровотечение
 - Гнойные/септические выделения
 - Неопластические клетки
 - Слизь
 - Утеровердин
- **Молочные железы**
 - Галакторея
 - Мастит

- Гипертрофия молочных желез
- Опухоль молочных желез
- **Исследование спермы**
 - Щелочная фосфатаза семенной жидкости
- **Предстательная железа**
- **Семенники и придатки яичек**
- **Исследование эндокринной системы**
 - Прогестерон
 - Тестостерон
 - Лютеинизирующий гормон
 - Эстрадиол
 - Другие гормоны
- **Дополнительные тесты**
 - Общий анализ крови

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Клиникопатологическое исследование репродуктивной системы часто показано как здоровым животным (например, стандартный осмотр перед покупкой или перед вязкой, выбор наилучшего времени оплодотворения и размера помета, наблюдение за течением беременности, определение качества спермы перед замораживанием), так и животным с нарушениями: бесплодие, осложнения во время беременности и при родах, выделения из наружных половых органов, изменения сексуального поведения, нарушения строения половых органов. Наиболее важные методы диагностики — изучение истории болезни, осмотр пациента, проведение вагинального цитологического исследования у самок и исследования спермы у самцов.

В истории болезни репродуктивной системы должны быть указаны методы, используемые для выявления инфекционных заболеваний (например, *Brucella canis* у собак и вирусного ринотрахеита у кошек (гл. 15), препараты, оказывающие влияние на репродуктивную функцию (например, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, гонадотропины, эстрогены, прогестины, андрогены, простагландины), возможное семейное бесплодие и воздействие стрессовых факторов (например, переезды, выставки или тяжелые физические нагрузки, такие как бега, охота, дрессировка).

Для самок описание эстральных циклов должно включать даты начала каждого цикла, характеристики физического состояния и поведения животного во время каждого цикла, продолжительность эструса, даты вязки и способ осеменения (естественное или искусственное). Важно указать репродуктивные качества других сук из помета исследуемой суки до и после вязки. Также необходимо записывать даты и методы осмотра во время беременности и какие-либо признаки абортирования. Вместе с тем нужно ответить на такие вопросы: прошли ли роды без осложнений; какова была продолжительность беременности и размер помета.

Для самцов анамнез должен включать характеристику полового влечения, возможность спаривания, количество самок, с которыми происходило спаривание, степень оплодотворяемости, методы спаривания (естественное или искусственное осеменение, частота спаривания, каким образом выбиралось время осеменения) и репродуктивные качества сук до и после осеменения исследуемым самцом.

Физический осмотр репродуктивных органов самца включает исследование кожной поверхности препуция, мошонки и пениса. Необходимо пропальпировать оба яичка, придатки яичек и семенные канатики. Предстательная железа пальпируется как ректально, так и трансабдоминально. Задняя стенка влагалища пальпируется пальцем

руки (в зависимости от размера пациента) в резиновой перчатке; также может быть эффективна пальпация прямой кишки.

ВАГИНАЛЬНОЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Общие показания. Вагинальное цитологическое исследование проводится с целью определения стадии эстрального цикла, сроков вязки и родов, исследования отклонений в эстральном цикле, «неправильных сроков вязки» и определения природы выделений из вульвы и других нарушений репродуктивной системы. С помощью этого исследования невозможно определить овуляцию.

Техника проведения. Ватный тампон, пропитанный физиологическим раствором, вводится во влагалище, или физиологический раствор вводится во влагалище и аспирируется пипеткой. При получении проб необходимо избегать касания клитора, ямки клитора и кожи, так как в этих областях содержатся кератинизированные клетки, которые будут помехой при интерпретации результатов. Далее тампон аккуратно прокатывается по предметным стеклам или капли физиологического раствора помещаются на предметные стекла. Полученные препараты фиксируются и окрашиваются (в основном используются новый метиленовый синий, краситель Райта-Гимзы, Райта, трехцветный краситель и модифицированный краситель Райта-Гимзы (Дифф-Квика), но можно применять и многие другие).

Новый метиленовый синий используется для влажных или высушенных на воздухе препаратов. Капля красителя помещается на область нахождения клеток на предметном стекле и накрывается покровным стеклом. Готовые препараты можно сразу же исследовать. К недостаткам окрашивания новым метиленовым синим относится то, что во-первых, эритроциты не окрашиваются и, во-вторых, препарат необходимо исследовать сразу же после окрашивания. Красители Райта, Райта-Гимзы и трихромовые требуют нескольких разных растворов для окрашивания, поэтому необходимо внимательно следовать инструкции. Это усложняет окрашивание, но в результате окрашиваются все клетки, а препараты можно хранить. Краситель Дифф-Квика является хорошим альтернативным вариантом. Препарат фиксируется в метаноле и далее погружается в два раствора Дифф-Квика. Эпителиальные клетки влагалища могут окрашиваться медленнее, чем эритроциты, поэтому лучше увеличить время окрашивания, сделав на несколько дополнительных «погружений» больше, чем рекомендуется в инструкции к красителю. Препараты могут храниться без покровного стекла сутками, хотя оно обеспечивает более длительную их со-

хранность. Необходимо исследовать и занести в таблицу как минимум 100 эпителиальных клеток.

Интерпретация результатов. Имеются описания типов клеток эпителия влагалища (Olson et al., 1984). От собственной пластинки слизистой оболочки до поверхностных эпителиальных клеток в порядке созревания располагаются следующие клетки: базальные, парабазальные, промежуточные, поверхностно-промежуточные и поверхностные. Базальные клетки находятся на базальной мембране и не отторгаются; парабазальные имеют круглую форму и маленький размер с большим отношением ядро:цитоплазма; промежуточные клетки круглой формы примерно в два раза крупнее парабазальных клеток и имеют такое же ядро; поверхностно-промежуточные клетки крупнее, угловатой формы и часто имеют складчатый вид (ядро все еще больших размеров, но уже отмечается кариолиз); поверхностные клетки угловатой формы, тонкие и складчатые (ядро пикнотичное или не окрашивается при значительном кариолизе); (рис. 13.1).

Во время проэструса парабазальные, промежуточные и некоторые поверхностные клетки отторгаются. Обнаруживаются эритроциты, лейкоциты и бактерии. При приближении эструса отмечается значительное повышение зрелости эпителиальных клеток и снижение содержания лейкоцитов. Во время эструса преобладают поверхностные клетки (иногда они составляют более 90% отторгающихся эпителиальных клеток). Часто обнаруживаются эритроциты и внеклеточные бактерии. Лейкоциты в период эструса отсутствуют, за исключением случаев, когда имеет место сопутствующий воспалительный процесс.

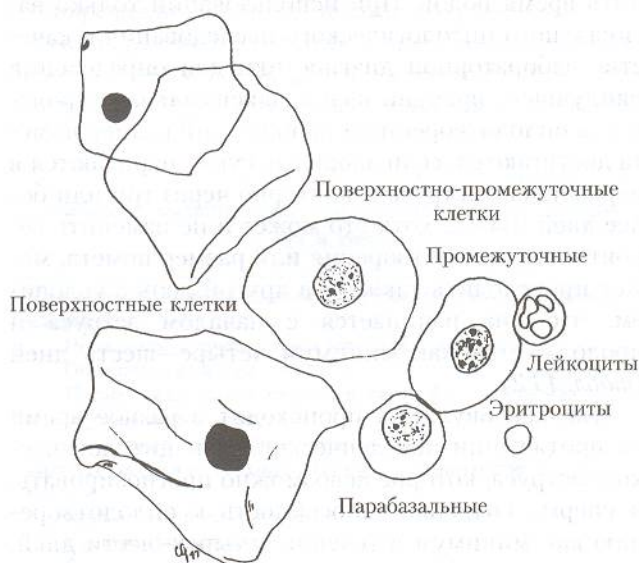


Рис. 13.1. Типичные клетки, обнаруживающиеся в цитологическом препарате вагинальных клеток.

	Проэструс	Эструс	Диэструс
Парабазальные	+	—	—
Промежуточные	+	редко	+
Поверхностно-промежуточные	+/-	+	+/-
Поверхностные	редко	90%	редко
Эритроциты	+	+/-	+/-
Лейкоциты	+	—	++/+

Диэструс (лютеиновая фаза) определяется наличием резких изменений: парабазальные и промежуточные клетки превышают по количеству эпителиальные клетки. Слои эпителиальных клеток часто отмечаются в момент начала диэструса. В этот период практически всегда снова появляются лейкоциты. Часто обнаруживаются эритроциты и бактерии. Таким образом, часто невозможно провести дифференциацию между проэструсом и диэструсом при исследовании только одного мазка влагалища. Во время анэструса отторгается меньше клеток. Обнаруживаются парабазальные и промежуточные эпителиальные клетки с малым количеством лейкоцитов и бактерий или без них (табл. 13.1).

Такие же изменения происходят во время эстрального цикла у кошек, за исключением того, что у них редко обнаруживаются эритроциты и лейкоциты.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКОВ ВЯЗКИ И РОДОВ

Определение стадий эстрального цикла помогает в выборе оптимальных дат вязки, что позволяет максимально увеличить вероятность оплодотворения и размер помета, а также более точно определить время родов. При использовании только вагинального цитологического исследования в качестве лабораторной диагностики для определения наилучшего времени вязки максимальная вероятность оплодотворения и наибольший размер помета достигаются, если здоровые суки спариваются в первый день эструса и повторно через три или более дней. Вязка, хотя это может и не изменить вероятность оплодотворения или размер помета, может происходить также и в другой день с условием, что она начинается с началом эструса и продолжается как минимум четыре—шесть дней (табл. 13.2).

Так как овуляция происходит в разное время на протяжении поведенческого или цитологического эструса, которое невозможно прогнозировать, и сперма сохраняет способность к оплодотворению как минимум в течение четырех-шести дней, то в норме продолжительность беременности составляет от 58 до 72 дней после первой вязки. Когда продолжительность беременности отсчитывает-

ся с первого дня цитологического диэструса, то у 93% сук она составляет 57 дней. Продолжительность беременности эффективнее определять с момента цитологического диэструса, чем основываясь на даты вязки.

Нарушение цикла

При продолжительности проэструса и эструса у суки более 40 дней эти фазы считаются затянувшимися. Так как при нарушенном цикле невозможно установить время овуляции, необходимо проводить вязку каждые два-четыре дня на протяжении эструса, пока не будет обнаружен прогестерон, позволяющий прогнозировать время овуляции (подраздел «Прогестерон»). Персистирующий эструс редко встречается у самок; причинами этого могут быть кисты яичников, опухоль яичников и экзогенное поступление эстрогена в организм.

У некоторых сук могут отсутствовать явные внешние и поведенческие признаки проэструса и эструса (например, при так называемой «скрытой течке»). В подобных случаях их можно заранее определить с помощью частых вагинальных цитологических исследований (каждые одну-две недели) или после начала этих периодов определением

Таблица 13.2

Подготовка собак к вязке

1. Для вязки подбирайте только здоровых, нормальных животных с негативными результатами теста на *Brucella canis*
2. Определите первый день эструса. Начинайте в ранний период течки (на третий день проэструса). Наблюдайте каждый день за поведением самки (провоцируйте ее самцом) и/или проводите регулярное вагинальное цитологическое исследование. (Примеч.: Для более точного определения времени овуляции и дат вязки можно определять содержание прогестерона в сыворотке; назначение даты вязки через предположительное количество дней после начала проэструса не является оптимальным)
3. Проведите вязку в первый день эструса
4. Проведите повторную вязку через три или более дней. (Примечание: также можно проводить вязку в любой другой день как минимум трехкратно)
5. Обследование на беременность проводится через 20—30 дней. При беременности выявить, каков будет уход за животным и как будут проходить роды. При отсутствии беременности определите содержание прогестерона в сыворотке для оценки овуляции и лютеиновой функции

концентрации прогестерона в сыворотке. Его концентрация выше 2 нг/мл (6 нмоль/л) указывает на лютеиновую фазу, которая у сук в норме отмечается на протяжении 60 дней после эструса.

Неправильные сроки вязки

С помощью вагинального цитологического исследования можно определить, спаривалось ли животное в течение последнего времени, так как у 68% и 50% сук в вагинальных мазках, соответственно через 24 и 48 часов после вязки обнаруживаются головки спермиев (не интактной спермы). Отсутствие спермиев не исключает недавнюю вязку. Перед назначением эстрогенов рекомендуется провести вагинальное цитологическое исследование (например, при неправильных сроках вязки). Если цитологическое исследование указывает на диэструс, то назначение эстрогенов противопоказано, так как при применении эстрадиола ципионата у 25% сук возникает пиометра.

Примеч.: Не рекомендуется назначать эстрадиола ципионат любым сукам, поскольку он может вызвать как незначительную, так и фатальную супрессию костного мозга.

ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗ ВУЛЬВЫ И ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ

Выделения из вульвы лучше всего тестируются при вагинальном цитологическом исследовании (Olson et al., 1984b). Сначала необходимо дифференцировать нормальные выделения от патологических и потом определить их причину. Учитываются морфологические особенности множества эпителиальных клеток влагалища, эритроцитов, лейкоцитов и бактерий, а также присутствие других элементов (опухолевых клеток, слизи, органических остатков, утеровердина, клеток эндометрия или макрофагов). Если есть нарушения репродуктивной системы, то при цитологическом исследовании отмечаются отклонения, даже при отсутствии выделений из вульвы.

Кровотечение

Эритроциты в выделениях из вульвы обнаруживаются как в норме, так и при патологических процессах (табл. 13.3); причина их присутствия определяется сопутствующими клетками.

Зрелые поверхностные эпителиальные клетки и эритроциты обнаруживаются у здоровых животных во время проэструса и эструса, но также могут отмечаться при экзогенном поступлении эстрогенов или при патологии яичников (например, при кистах фолликулов, при опухоли клеток гранулезы, продуцирующей эстроген). Эритроциты, смешанные со слизистыми выделениями, обнаруживаются в нормальных послеродовых выделениях (лохии). Обнаружив при цитологическом ис-

следовании клеток периферической крови и промежуточных или парабазальных эпителиальных клеток, необходимо изучить историю болезни и провести осмотр животного. Кровотечение может возникать при субинволюции плаценты, разрыве влагалища, опухолях матки и влагалища, перекручивании матки и коагулопатиях.

Субинволюция плаценты относится к послеродовому нарушению, характеризующемуся кровяными выделениями, продолжающимися более 8–12 недель. Это обычно отмечается у здоровых первородящих сук; кровопотеря редко бывает значительной. Диагноз ставится на основании данных анамнеза, осмотра пациента и цитологических исследований. Он может быть подтвержден гистопатологическим исследованием участков плаценты, но в этом редко возникает необходимость. Разрыв влагалища отмечается относительно редко, но может возникать в результате травмирования при вязке, при патологических родах, акушерских манипуляциях или вагиноскопии. При подозрении на разрыв влагалища проводится исследование с помощью эндоскопа.

К наиболее часто встречающимся у мелких животных опухолям матки и влагалища относятся лейомиомы, наиболее характерным признаком которых являются геморрагические выделения из вульвы (с опухолевой массой или без нее). Клетки лейомиомы не так активно отторгаются, поэтому они редко обнаруживаются при цитологическом исследовании. При подозрении на опухоль влагалища аккуратно пальпируется, а также проводится трансабдоминальная пальпация матки на наличие образования. Далее берется биопсия с применением рентгенографического/ультрасонографического исследования, вагинальной эндоскопии или при одновременном использовании этих методов.

Перекручивание матки более характерно для беременных самок на завершающей стадии беременности. При этом выражена болезненность

Таблица 13.3

Причины, вызывающие геморрагические выделения у сук и кошек

При преобладании поверхностных (зрелых) эпителиальных клеток

Период проэструса, эструса или начала диэструса
Остаточная функция яичников
Патология яичников (например, кисты фолликулов или опухоль яичников)
Экзогенное поступление эстрогенов

При отсутствии поверхностных (зрелых) эпителиальных клеток

Нормальное отделение лохий
Субинволюция плаценты
Разрыв влагалища
Опухоль влагалища или матки
Перекручивание матки
Нарушения свертываемости крови

роюшной стенки и часто отмечаются геморрагические выделения. Если есть подозрение на перекручивание матки, то диагноз ставится при обнаружении неправильного расположения матки рентгенографическим/ультрасонографическим исследованием.

Коагулопатии редко проявляются только кровотечением из вульвы; сначала необходимо исключить более характерные признаки кровотечения из вульвы (табл. 13.3). Если после этого остается подозрение на нарушение свертываемости, то определяются показатели гемостаза (гл. 5).

Кровотечение может возникать при любом воспалительном процессе. Если отношение содержания лейкоцитов к эритроцитам указывает больше на экссудативный характер выделений, чем на геморрагический, то следует провести обследование на наличие воспалительного процесса. **Запомните:** геморрагические выделения из вульвы, привлекающие самцов, могут отмечаться не только в периоды проэструса или эструса (13.3).

Гнойные/септические выделения

Присутствие лейкоцитов с бактериями или без них указывает на воспалительный процесс. В норме они обнаруживаются в больших количествах в первые один-два дня диэструса и в меньших количествах при нормальном отделении лохий. Источником септических или гнойных выделений из вульвы может быть вульва, преддверие влагалища, влагалище или матка. Для прогнозирования заболевания необходимо определить локализацию септического/гнойного экссудативного процесса; с помощью вагиноскопии определяется, имеет ли место вульвит или вагинит; должны обнаружи-

ваться физические признаки воспаления (т.е. гиперемия, отек, болезненность, поражения слизистой).

При выявлении вагинита не исключается сопутствующая патология матки (рис. 13.2).

Если эндоскопическое исследование указывает на то, что источником выделений является матка или если при цитологическом исследовании обнаруживаются клетки эндометрия, то, возможно, имеет место патологический процесс в матке. Тогда проводится абдоминальная рентгенография, ультрасонография для диагностики такого заболевания матки, как пиометра. Для диагностики патологии важно знать стадию эстрального цикла. Септические или гнойные выделения могут возникать во время лютеиновой фазы (диэструса) при кистозной гиперплазии-пиометре эндометрия, беременности, сопровождающейся инфекционным процессом в матке или влагалище, или при угрозе abortирования. Если выделения начинаются после родов, abortирования или во время анэструса, необходимо провести диагностику метрита или гранулемы/абсцесса культи матки. Следует проверить наличие факторов, предрасполагающих к возникновению метрита, таких как задержка плаценты или плода, abortирование или акушерские манипуляции (рис. 13.2).

Неопластические клетки

При наличии образований во влагалище и вульве проводится аспирационная биопсия тонкой иглой. Вагиноскопия позволяет определить степень распространения процесса и исследовать наружное отверстие уретрального канала. Клетки трансмиссивных венерических опухолей легко от-

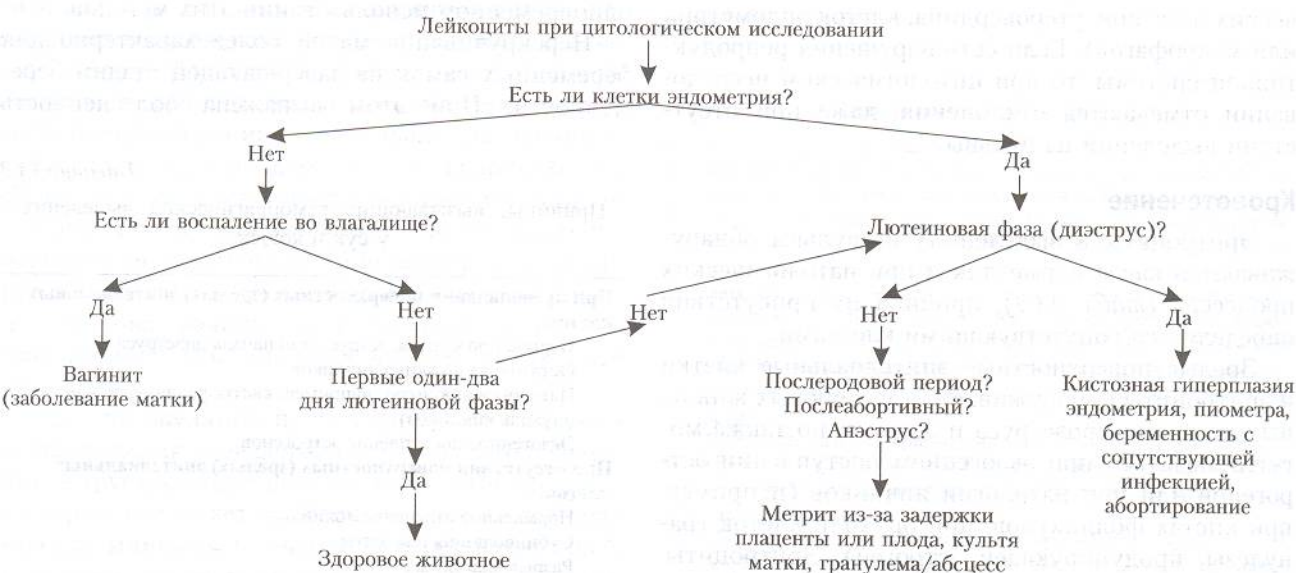


Рис. 13.2. Методы диагностики при наличии гнойных/септических выделений, подтверждающихся вагинальным цитологическим исследованием.

торгаются. Суки с такими опухолями обычно обследуются из-за наличия образований, выпячивающихся из вульвы (гл. 16). При вагинальном цитологическом исследовании можно выявить также переходно-клеточные карциномы уретры и плоскоклеточные карциномы влагалища. В редких случаях аденокарцинома молочной железы и лимфома поражают наружные половые органы. Если по результатам цитологического исследования не удастся поставить окончательный диагноз на новообразование, необходимо провести гистопатологическое исследование образцов инцизионной или эксцизионной биопсии. Дополнительные диагностические тесты для определения стадии опухоли проводятся в зависимости от ее типа.

Слизь

Слизь является преобладающим компонентом лохий. Слизистые выделения также могут отмечаться у здоровых животных при поздней беременности и, возможно, в незначительных количествах во время лютеиновой фазы (диэструса). У таких животных нет необходимости проводить дополнительную диагностику. Слизистые выделения могут возникать при цервиците и слизистом воспалении матки. Эти заболевания диагностируются с помощью эндоскопии или абдоминальной рентгенографии/ультрасонографии соответственно. Некоторые самки с незначительными слизистыми выделениями из вульвы выглядят здоровыми (табл. 13.4).

Назначение миболерона (синтетический андроген) или тестостерона, как и двуполость, могут быть причиной образования незначительных слизистых выделений. Необходимо исследовать историю болезни на применение этих препаратов. Увеличение клитора обычно происходит в результате андрогенной стимуляции. У некоторых двуполых животных влагалище слепо заканчивается. При подозрении на двуполость животных наличие значительной разницы в содержании тестостерона до и после введения хорионического гонадотропина человека или гонадотропин высвобождающего гормона (ГнВГ) указывает на функционирующую

тестикулярную ткань. Также можно определить кариотип этих пациентов, но диагностическая лапаротомия, вероятно, является наиболее рентабельным диагностическим и терапевтическим методом.

Утеровердин

Этот темно-зеленый пигмент крови в норме содержится в плаценте. Его присутствие в выделениях из вульвы свидетельствует об отторжении плаценты. Присутствие плаценты во время родов является нормой, но обнаружение утеровердина в выделениях без очевидных признаков родов указывает на патологию плода и патологические роды или на аборт. Если невозможно дифференцировать эти причины по истории болезни и результатам осмотра пациента, то необходимо провести абдоминальную ультрасонографию. С помощью такого исследования определяется наличие плодов и их жизнеспособность.

МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Для заболеваний молочных желез обычно характерно изменение их размера или патологическая секреция одной или нескольких желез. Наиболее частая причина увеличения молочных желез и секреции — лактация, которая может быть как нормальной, так и патологической (см. далее). Вместе с тем это может происходить нередко из-за мастита, гиперплазии и неоплазии.

Галакторея

Лактация, не связанная с беременностью и родами, характерна для сук (иногда отмечается у кошек) с ложной беременностью. Она возникает в конце лютеиновой фазы (т.е. примерно через 60 дней после эструса у сук; примерно через 40 дней после овуляции без оплодотворения у кошек). Галакторея также может начаться после прекращения стимуляции прогестерона при проведении овариэктомии во время диэструса или прекращения введения экзогенного прогестина (например, мегестрола). Диагноз на галакторею ставится по данным истории болезни и результатам осмотра пациента. Она прекращается спонтанно, но у некоторых самок может персистировать месяцами. Обычно нет необходимости в тестах, но обнаружено, что галакторея связана с гипотиреозом, поэтому сукам с персистирующей галактореей рекомендуется провести исследования на функцию щитовидной железы (гл. 8).

Мастит

Мастит является бактериальной инфекцией одной или нескольких лактирующих молочных желез и наиболее часто характерен для сук в послеродовой период. Он редко возникает у сук при

Таблица 13.4

Причины, вызывающие слизистые выделения из вульвы

В норме
Лохии
Поздняя беременность
Лютеиновая фаза (диэструс)
Стимуляция андрогенами
Эндогенная (двуполость)
Экзогенная (миболерон, тестостерон)
Цервицит
Слизистое воспаление матки
Идиопатические причины (?)

ажной беременности или в послеродовой период у кошек. Диагноз ставится на основании недавних родов и при наличии теплых, воспаленных, болезненных молочных желез, выделяющих молоко с примесью гноя. Если внешне молоко выглядит нормально, то при его цитологическом исследовании или аспирата молочной железы обнаруживается гнойное воспаление заострую септического характера. Для галактостаза (аккумуляции и застойное молоко) также характерны теплые, воспаленные, болезненные молочные железы, но отсутствует бактериальная инфекция и при цитологическом исследовании молока не обнаруживается каких-либо отклонений. Галактастоз чаще всего возникает в период кормления.

Гипертрофия молочных желез

Гипертрофия молочных желез (гиперплазия молочных желез, фиброаденоматозные изменения, фиброаденома) чаще встречается у кошек, чем у собак. Она отмечается в период лютеиновой фазы эстрального цикла у небеременных сук и кошек и характеризуется быстрым патологическим разрастанием молочной железы одновременно со стимуляцией прогестерона. Это нарушение также обнаруживалось у стерилизованных кошек и котов при лечении прогестинами (например, ацетатом мегестрола — Ovarban). Если в анамнезе животного подтверждается стимуляция прогестерона, то имеется вероятность возникновения гипертрофии молочных желез. При затруднении с постановкой окончательного диагноза для отличия гипертрофии от неоплазии проводится исследование образца, полученного при биопсии.

Опухоль молочных желез

Опухоль молочных желез часто встречается у сук и кошек среднего возраста и старше. Считается, что любое разрастание молочных желез у самцов, стерилизованных или небеременных самок в период анэструса имеет опухолевую природу, если не будет доказано обратное. Без затруднений можно провести аспирацию образования тонкой иглой, однако необходимо внимательно отнестись к интерпретации результатов цитологического исследования (гл. 16), которые часто не имеют диагностического значения. Тип опухоли и степень ее злокачественности лучше определять по образцам, полученным при эксцизионной биопсии и для гистопатологического исследования.

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕРМЫ

Общие показания. Исследование спермы проводится, если имеется какая-либо вероятность бесплодия самца (рис. 13.3); это также стандартное исследование перед проведением вязки.

Цитологическое исследование эякулята также проводится для диагностики заболеваний простаты, семенников и придатков яичек

Техника проведения. Семенная жидкость собирается путем мануальной стимуляции пениса собаки через препуций или искусственную вагину. У большинства собак, которые ранее уже спаривались, семенная жидкость может быть собрана без использования течной самки. Для того чтобы у самцов без опыта спаривания или у пугливых самцов произошла эякуляция, может потребоваться самка в эструсе. Раздражителем также может служить послушная самка в стадии анэструса. Присутствие течной самки или использование синтетического феромона метил-п-гидроксibenзоата (*Sigma Chemical*) может улучшить качество эякулята. В комнате для сбора эякулята должна соблюдаться тишина, отсутствовать отвлекающие раздражители, а пол не должен быть скользким.

Необходимо соблюдать аккуратность при сборе семенной жидкости. Все инструменты должны быть чистыми и свободными от источников заражения (например, воды, избыточного количества лубриканта), которые могут повлиять на жизнеспособность спермы. Пробу нужно защитить от воздействия температурного шока. Если семенная жидкость собрана находится при комнатной температуре примерно в течение 15 минут, то это не имеет какого-либо отрицательного эффекта. Тем не менее необходимо быстро обработать взятую пробу. Предметное и покровное стекла должны иметь температуру 37 °C. Семенная жидкость исследуется на объем и цвет, а также на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов (табл. 13.5).

Объем. Объем определяется в калиброванной пробирке для центрифугирования, в которую и была собрана проба семенной жидкости. Семенная жидкость эякулируется тремя фракциями. Первая фракция прозрачная и объем ее обычно составляет примерно несколько капель, а у некоторых собак

Таблица 13.5

Характерные особенности семенной жидкости здоровых собак

Фракция	Объем	Цвет
Перед выделением спермы	Капли (редко несколько мл)	Прозрачная
Богатая сперматозоидами	0,5—5,0 мл	Мутно-белая, мутная
Секрет простаты	1—20 мл	Прозрачная

Общее содержание сперматозоидов в эякуляте — от 250×10^6 до 2000×10^6 .

Подвижность: $\geq 80\%$ двигаются поступательно.

Морфология: $\geq 25\%$ с морфологическими отклонениями.

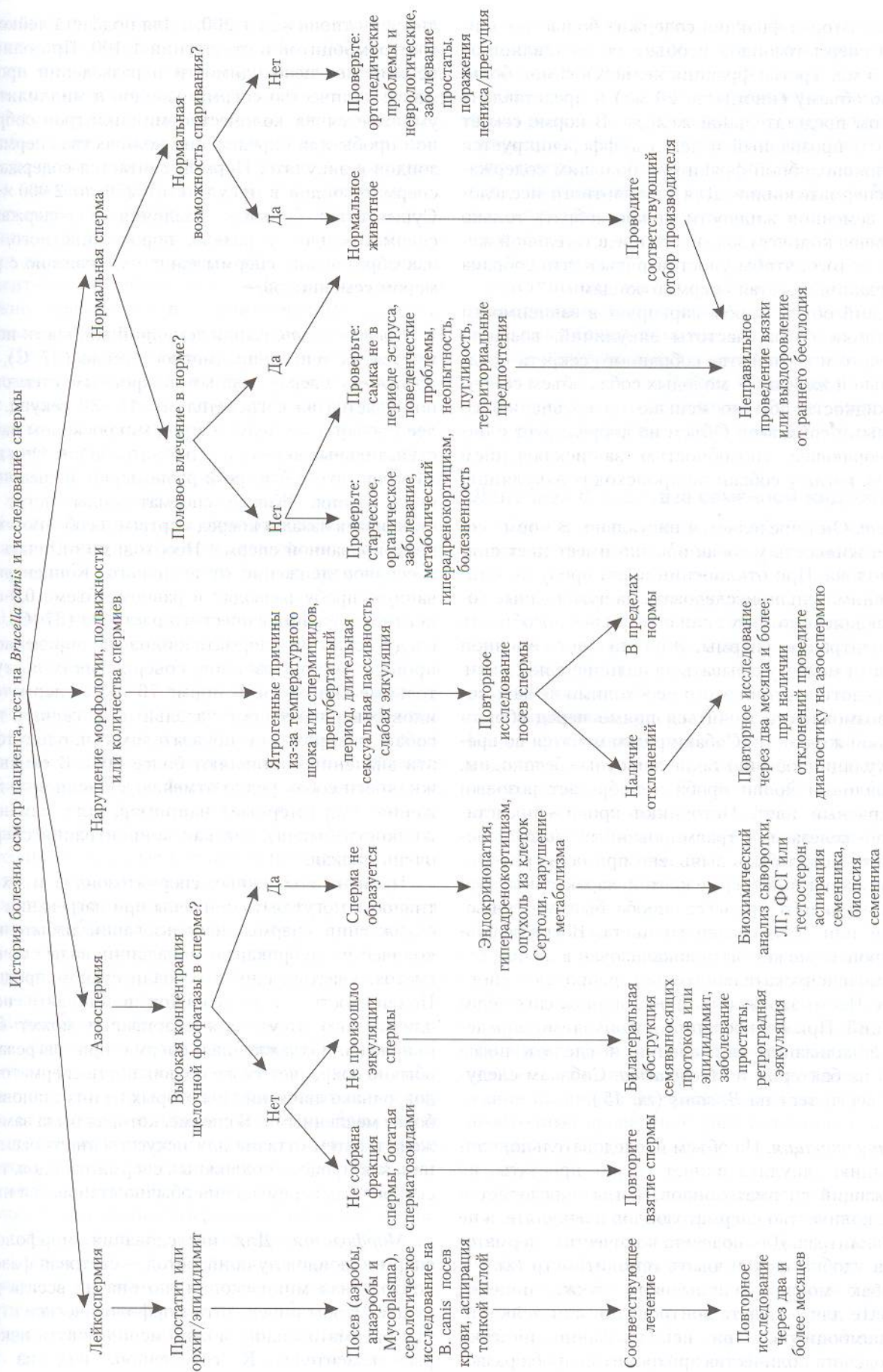


Рис. 13.3. Методы диагностики бесплодия у самцов. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон.

чество сперматозоидов и объем ее составляет от 0,5 до 5 мл. Вторая фракция содержит большее количество сперматозоидов и объем ее составляет от 0,5 до 5 мл. Третья фракция является самой большой по объему (иногда до 20 мл) и представлена секретом предстательной железы. В норме секрет простаты прозрачный и легко дифференцируется от молокоподобной фракции с большим содержанием сперматозоидов. Для стандартного исследования семенной жидкости можно собрать только небольшое количество секрета предстательной железы для того, чтобы удостовериться, что собрана вся фракция, богатая сперматозоидами.

Общий объем пробы варьирует в зависимости от техники сбора, частоты эякуляций, возраста животного и количества собранного секрета предстательной железы. У молодых собак объем семенной жидкости обычно меньше по сравнению со взрослыми собаками. Объем не коррелирует с оплодотворяющей способностью за исключением случаев, когда у собаки не происходит эякуляции.

Цвет. Он определяется визуально. В норме семенная жидкость у собак обычно имеет цвет снятого молока. При отклонении цвета пробу необходимо внимательно исследовать на чужеродные составляющие; они могут снизить жизнеспособность и концентрацию спермы. Желтый цвет семенной жидкости может указывать на наличие в ней мочи. Для предотвращения этого необходимо не дать собаке возможности мочиться прямо перед сбором семенной жидкости. Собаки редко мочатся во время эякуляции; обычно такие животные бесплодны. При наличии крови проба приобретает розовый или красный цвет. Источники крови — предстательная железа или травмированные участки пениса, что может быть выявлено при осмотре.

При наличии в сперме клеток, характерных для воспалительного процесса, проба бывает хлопьевидной или желто-зеленого цвета. Воспалительный процесс может быть локализован в любом отделе мочеиспускательного или репродуктивного тракта. Часто заражение пробы происходит через препуций. При лейкоспермии необходимо определить локализацию воспаления и сделать посев пробы на бактерии и *Mycoplasma*. Собакам следует провести тест на *B. canis* (гл. 15).

Концентрация. На объем и, следовательно, концентрацию эякулята влияет секрет простаты, не содержащий сперматозоидов. Тогда определяется общее количество сперматозоидов в эякуляте, а не в миллилитрах. Для подсчета количества сперматозоидов удобно использовать гемоцитометр (гл. 2). У собак можно использовать также пипетку Unopette для подсчета эритроцитов или лейкоцитов/тромбоцитов. При использовании пипетки для подсчета количества эритроцитов проба разво-

дится в отношении 1:200, а для подсчета лейкоцитов-тромбоцитов в отношении 1:100. При олигоспермии нет необходимости в разведении пробы. Далее количество сперматозоидов в миллилитрах умножается на количество миллилитров собранной пробы для определения количества сперматозоидов в эякуляте. Нормой считается содержание сперматозоидов в эякуляте от 250 до $2\,000 \times 10^6$. Существуют большие различия в содержании сперматозоидов у разных пород животного, так как образование спермы напрямую связано с размером семенников.

Подвижность. Капля семенной жидкости помещается на теплое предметное стекло (37 °C), накрывается сверху теплым покровным стеклом и помещается на нагреватель на 15–30 секунд. Далее препарат исследуется под микроскопом на поступательные движения сперматозоидов. Они должны двигаться быстро и равномерно вперед через поле зрения. Живые сперматозоиды могут расталкивать назад и вперед мертвые, особенно в концентрированной сперме. Необходимо отличать это пассивное движение от активного. Концентрированную пробу разводят в равном объеме 0,9-процентного физиологического раствора (37 °C). Исследуется 100 сперматозоидов и определяется процент сперматозоидов, совершающих поступательные движения. В норме 70–75% сперматозоидов совершают поступательные движения, но у собак с хорошими показателями плодовитости эти значения составляют более 80%. В семенной жидкости собак редко отмечаются волновые движения (характерные, например, для семенной жидкости быков), так как концентрация спермы очень низкая.

Процент подвижных сперматозоидов и их активность могут быть снижены при нагревании или охлаждении спермы, использовании избыточного количества лубриканта, попадании воды, мочи и клеток, участвующих в воспалительном процессе. Подвижность сперматозоидов в эякуляте после длительного отсутствия спаривания может быть понижена. Охлажденная сперма при нагревании обычно сохраняет ту же подвижность сперматозоидов, однако движения некоторых из них становятся более медленными. В сперме, которая была заморожена и затем оттаяна для искусственного осеменения, как процент подвижных сперматозоидов, так и скорость их перемещения обычно становятся ниже.

Морфология. Для исследования морфологии сперматозоидов лучший метод — световая фазово-контрастная микроскопия, но она не всегда доступна. Чтобы определить морфологическое строение сперматозоидов, можно использовать некоторые красители. К сожалению, ряд из них

вызывают дефекты строения сперматозоидов (особенно изгиб хвоста) в сперме собак. Эти дефекты могут отражать несоответствующую осмотическую концентрацию или pH. Наиболее часто используемые красители содержат эозин-нигрозин. Пробы также можно окрашивать новым метиленовым синим или красителем Райта. Сперматозоиды окрашиваются медленнее по сравнению с клетками крови, поэтому обычно необходимо увеличивать время окрашивания от нескольких секунд до нескольких минут. Одним из недорогих красителей является тушь «Пеликан», которую можно приобрести в художественных салонах. Используется метод с тремя предметными стеклами. На предметном стекле смешивается одна капля туши с одной каплей семенной жидкости. Второе предметное стекло проводится по первому до соприкосновения с краем капли. Далее краем второго предметного стекла эта жидкость так размазывается по третьему предметному стеклу, чтобы из толстого отпечатка получился тонкий мазок (аналогично тому, как приготавливается мазок крови). Препараты высушиваются на воздухе и исследуются под микроскопом с иммерсией в масле.

Необходимо исследовать как минимум 100 (предпочтительно 200) сперматозоидов и определить, являются ли они нормальными или имеют какие-либо отклонения. Если у сперматозоида обнаруживается более одного изменения, то он классифицируется в соответствии с наиболее серьезными нарушениями, которыми обычно считаются дефекты размера и формы головки, акросомы и средней части. К менее тяжелым нарушениям относятся свободные или отделенные головки сперматозоидов, которые в остальном не имеют отклонений, а также изогнутые хвосты; однако, зачастую, это мало заметные отклонения от нормы, которые наблюдаются после травмы семенников. Взаимосвязь морфологических характеристик сперматозоидов и способности к оплодотворению окончательно не выяснена.

Первичные отклонения в строении сперматозоидов обычно возникают при нарушении сперматогенеза в семенниках, а вторичные — при изменении процессов созревания в придатках яичек или при неправильном обращении с пробой. Такие предположения могут быть не совсем верными, поэтому лучше всего описывать нарушения (например, загнутый хвост или крупная головка), а не просто называть их первичными или вторичными. Тогда сравнение с последующими пробами будет более точным. Для собак с хорошей оплодотворяющей способностью сперматозоиды с отклонениями составляют менее 20–25%. Нарушения, возникающие при неправильном обращении с пробой, должны отсутствовать в правильно обрабо-

танных пробах. Наиболее частые отклонения в сперматозоидах спермы собак, возникающие по ятрогенным причинам, — это их загнутые хвосты.

При исследовании морфологии необходимо фиксировать наличие других типов клеток или инородных веществ. Обнаружение эритроцитов указывает на возможное кровотечение, а лейкоцитов — на воспаление мочеполового тракта. Некоторое количество эпителиальных клеток в норме присутствует в семенной жидкости собак, и их содержание может увеличиваться при длительном отсутствии половых контактов. При обнаружении избыточного количества клеток, помимо сперматозоидов, необходимо определить их источник. Эти клетки наиболее просто выявляются при использовании красителя Райта. Инородные вещества чаще всего обнаруживаются в виде кристаллов. Они могут присутствовать в пробах, содержащих мочу или тальк.

Щелочная фосфатаза семенной жидкости

Щелочная фосфатаза вырабатывается в придатках яичек собак и содержится в высоких концентрациях в нормальном эякуляте (т.е. > 1 000 ИЕД/л). Определение содержания щелочной фосфатазы плазмы в семенной жидкости эффективно при исследовании проб при азооспермии. Пробы центрифугируются так же, как и сыворотка (т.е. при 3 000 об/мин в течение 10 минут) и собирается плазменный супернатант семенной жидкости. Центрифугирование может быть модифицировано в зависимости от вязкости пробы, но, как правило, семенная жидкость собак редко обладает большей вязкостью, чем сыворотка. Далее концентрация щелочной фосфатазы в плазме семенной жидкости определяется так же, как содержание щелочной фосфатазы в сыворотке (гл. 9). Если в пробе семенной жидкости не содержится фракция, богатая сперматозоидами (например, при неполной эякуляции или билатеральной обструкции протоков), то содержание щелочной фосфатазы будет низким (<300 ИЕД/л). Если в пробе ее содержание высокое, но не обнаруживаются сперматозоиды, то это указывает на отсутствие сперматогенеза. Для животных с азооспермией и средним уровнем содержания щелочной фосфатазы в семенной жидкости необходимо проведение дополнительных исследований.

Интерпретация результатов. Проба семенной жидкости не отражает функцию семенников или придатков яичек на тот момент, когда была взята проба. У собак сперматогенез происходит примерно в течение 60 дней. У котов продолжительность цикла сперматогенеза не установлена. Для того чтобы более точно прогнозировать ситуацию или развеять сомнения в отношении причин неудов-

творительных результатов исследования пробы, проводится несколько повторных исследований спермы в течение как минимум двух месяцев. При определении того, является ли проба «удовлетворительной» или «неудовлетворительной», необходимо учитывать возраст собаки, породу (размер семенников) и частоту спаривания. Само по себе удовлетворительное качество спермы не является показателем оплодотворяющей способности; также необходимо, чтобы у самца были в норме половое влечение и способность к спариванию (рис. 13.3). Аналогично этому, сперма неудовлетворительного качества не обязательно является признаком бесплодия, за исключением случаев азооспермии или полной некроспермии (т.е. наличия мертвых сперматозоидов).

ПРЕДСТАТЕЛЬНАЯ ЖЕЛЕЗА

Заболевания предстательной железы (например, доброкачественная гиперплазия, бактериальный простатит, абсцесс, кисты и парапростатические кисты, опухоли) часто возникают у старых самцов. По истории болезни и результатам осмотра пациента (особенно при пальпации через прямую кишку) часто удается обнаружить локализацию заболевания в предстательной железе, но для определения причины необходимы дополнительные тесты. Секрет простаты является третьей и самой крупной фракцией эякулята у собак, поэтому для диагностики заболеваний проводят его исследование. Можно проводить массаж предстательной железы, аспирацию тонкой иглой и взятие биопсии простаты, но исследование секрета, полученного при эякуляции, является наименее инвазивным и наиболее простым методом, когда у животного эякуляция наступает свободно и легко.

Результаты исследования эякулята достаточно хорошо коррелируют с результатами гистопатологического исследования образцов, полученных при биопсии, за исключением случаев опухоли предстательной железы, клетки которой редко обнаруживаются в секрете простаты, выделяемом при эякуляции. У собак при гиперплазии предстательной железы наиболее часто отмечается наличие крови в семенной жидкости, тогда как у животных с хроническим бактериальным простатитом — признаки воспаления. Так как в норме происходит рефлюкс секрета предстательной железы в мочевой пузырь, то при хроническом бактериальном простатите часто развивается вторичная инфекция мочевыводящих путей. При одновременном течении инфекции мочевыводящих путей и бактериального простатита более точный метод диагностики простатита по сравнению с массажем простаты — цитологическое исследование семенной жидкости.

Наилучшими методами получения материала для микробиологического и цитологического исследований являются чрескожная аспирация тонкой иглой и биопсия простаты, особенно если они проводятся под контролем ультразвукографии. Также эффективны рентгенографическое и ультразвукографическое исследования. В отличие от людей, у собак биохимическое исследование секрета простаты не позволяет диагностировать разные заболевания предстательной железы. У собак с заболеванием простаты содержание специфического антигена и кислой фосфатазы предстательной железы в сыворотке и семенной жидкости не изменяется. У собак с доброкачественной гиперплазией предстательной железы содержание специфической эстеразы предстательной железы повышено по сравнению со здоровыми животными, но неизвестно, насколько четко изменения содержания специфической эстеразы отражают заболевания предстательной железы.

СЕМЕНИКИ И ПРИДАТКИ ЯИЧЕК

Наиболее важным диагностическим методом исследования семенников и придатков яичек является осмотр пациента, но анализ спермы также может быть эффективным. Так, отклонения в сперме (деформированные акросомы, набухшая средняя часть и задержка протоплазматических капель) обнаруживаются в эякуляте уже через пять недель после инфицирования *B. canis* (George et al., 1979). Через 15 недель после инфицирования также обнаруживаются загнутые хвосты, отделенные головки и слипание головок. В интервале между восьмой и 35 неделями после инфицирования *B. canis* в семенной жидкости могут выявляться гроздевидные скопления клеток, характерных для воспалительного процесса (т.е. нейтрофилов и макрофагов), а также фагоцитоз сперматозоидов. При хронической инфекции (60–100 недель) обнаруживается меньшее количество клеток, характерных для воспалительного процесса. Если в результате инфицирования *B. canis* происходит атрофия яичек, то вероятно наличие азооспермии. Любую собаку с бесплодием или присутствием в семенной жидкости клеток, характерных для воспалительного процесса (лейкоспермия), необходимо исследовать на *B. canis* с использованием серологических и микробиологических методов.

Для проведения аспирации яичек удобнее всего использовать тонкую иглу №25. Этот метод исследования наиболее эффективен при диагностике локализованных поражений (т.е. пальпируемых образований в яичках). Его можно также проводить для подтверждения наличия сперматогенеза. Аспирация придатков вызывает больший дискомфорт и может привести к образованию гранулемы семенного протока.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

При исследовании гипоталамо-гипофизарной системы наилучшими методами диагностики являются изучение анамнеза и проведение осмотра пациента. Естественное половое влечение и поведение при спаривании у обоих полов, а также правильная цикличность у самок и отсутствие физических отклонений репродуктивного тракта свидетельствует о том, что нарушений гипоталамо-гипофизарной системы нет. Подтверждением этому может быть нормальная семенная жидкость у самцов и нормальные овуляции у самок. Не существует неинвазивных методов определения того, что овуляция произошла. Однако высокие концентрации прогестерона в сыворотке указывают на функцию желтого тела, что однозначно свидетельствует об овуляции.

Содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, прогестерона и тестостерона определяется радиоиммунным анализом. Нормальные показатели значительно варьируют в разных лабораториях. Половые гормоны высвобождаются методом пульсации или циклически, поэтому результаты необходимо интерпретировать в соответствии с этим и с историей половой жизни животного. Исследование нескольких проб (например, каждые 15–30 минут в течение двух часов) или определение содержания до и после введения трофических гормонов предпочтительнее исследования единичных проб крови (Shille and Olson, 1989).

Прогестерон

Общие показания. Определение содержания прогестерона применяется для прогнозирования и подтверждения овуляции, оценки остаточной функции яичников, мониторинга функции желтого тела, прогнозирования родов. У суки этот тест позволяет прогнозировать овуляцию, так как у них лютеинизация начинается в предовуляторном периоде. Изменение концентрации прогестерона с менее 1 нг/мл в период анэструса до более 2 нг/мл (6 нмоль/л) происходит при выбросе ЛГ. Приблизительно через два дня после выброса ЛГ происходит овуляция, а примерно через два дня после нее ооцит окончательно созревает и готов к оплодотворению. В связи с этим осеменение рекомендуется проводить через три-четыре дня после того, как концентрация прогестерона в стадии анэструса станет более 2 нг/мл. Наилучшие показатели беременности выявляются, если осеменение проводится при концентрациях прогестерона от 8 нг/мл до 19–26 нг/мл (60–80 нмоль/л). Концентрации прогестерона выше 8 нг/мл (25 нмоль/л) указывают на то, что овуляция произошла. Обычно достаточно определять содержание прогестерона каждые два-три дня.

Для нормального течения беременности необходимо, чтобы концентрации прогестерона были более 2 нг/мл (6 нмоль/л). Роды начинаются в течение 24 часов после того, как содержание прогестерона становится менее 2 нг/мл. Так как прогестерон участвует в процессе теплообразования, то такое резкое падение его концентрации отражается на падении температуры в прямой кишке — ниже 100 °F*. Таким образом, определение концентраций прогестерона может быть эффективным для прогнозирования нормальных и патологических родов. Они начинаются предположительно через 64 ± 1 дня после предовуляторного подъема (т.е. выброса ЛГ) и в течение 24 часов после понижения содержания прогестерона до значений менее 2 нг/мл. Мониторинг содержания прогестерона в сыворотке позволяет определить эффективность действия средств, вызывающих аборт, и лечения простогландами кист желтого тела. В обоих случаях показателем успешного лечения будет содержание прогестерона менее 2 нг/мл.

Проба. Уточните в лаборатории, какая проба необходима для исследования — сыворотка или плазма. Использование плазмы с добавлением гепарина или этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) дает такие же результаты, как и применение сыворотки. Исследование проводится радиоиммунным анализом и иммуноферментным твердофазным анализом (ELISA).

Артефакты. Хранение пробы с содержанием эритроцитов или при комнатной температуре может вызвать понижение концентраций прогестерона. На его содержание в сыворотке не оказывают влияния липемия, желтуха (содержание билирубина < 20 мг/дл) или гемолиз при проведении радиоиммунного анализа. Радиоиммунный анализ обладает высокой специфичностью к прогестерону, но возможна незначительная перекрестная реакция с деоксикортикостероном, деоксикортизолом, ди-гидропрогестероном или 5 β -прегнин-3,20-дионом. При проведении этого анализа не должно быть перекрестной реакции с андростенедиолом, кортикостероном, гидрокортизоном, эстрадиолом, тестостероном или прегненолоном. Перекрестная реакция может варьировать в зависимости от специфических систем анализа. Применение радиоактивных веществ или экзогенных прогестинов оказывает прямое воздействие на радиоиммунный анализ. Экзогенные прогестины, вероятно, обуславливают супрессивное действие на эндогенный прогестерон, угнетая его образование.

По сравнению с радиоиммунным анализом точность определения прогестерона методом ELISA,

* 100 °F равны 37,5 °C.

на результаты которого оказывают влияние гемолиз и липемия, составляет примерно 85%.

Интерпретация результатов. Важность использования всех данных, а не только одного параметра, хорошо проиллюстрирована на примере прогестерона. Его концентрации от 2 до 8 нг/мл указывают на функцию желтого тела, что предполагает овуляцию, но не является ее доказательством. У сук желтое тело в норме функционирует примерно в течение 65 дней после эструса независимо от того, беременна она или нет. При отсутствии беременности у кошек желтое тело функционирует примерно в течение 40 дней, а при беременности содержание прогестерона составляет более 2 нг/мл до конца срока. Наивысшие его концентрации в сыворотке отмечаются примерно через 20–30 дней после овуляции и могут составлять более 50 нг/мл (> 75 нмоль/л) в зависимости от методов, применяемых той или иной лабораторией. В любой другой период эстрального цикла, за исключением лютеиновой фазы, концентрация прогестерона составляет менее 2 нг/мл, так как в норме функционирующая лютеиновая ткань отсутствует. Таким образом, концентрация прогестерона в сыворотке ниже 2 нг/мл в зависимости от фазы цикла, в которую была получена проба, может отмечаться при анэструсе, если невозможна овуляция, если невозможно поддерживать нормальную лютеиновую функцию или при родах (рис. 13.4).

И наоборот, концентрация прогестерона в сыворотке выше 2 нг/мл может указывать на следующее: что овуляция уже произошла, функция желтого тела в норме; ткань яичников все еще присутствует у ранее стерилизованного животного; имеются кисты желтого тела или гранулезоклеточная опухоль, продуцирующая прогестерон; лечение простагландинами (при пиометре, индуцированном абортировании или лютеиновых кистах) не дало пока должного эффекта; роды не начнутся в ближайшее время.

Тестостерон

Редкие показания. Он определяется при подозрении на крипторхизм или двуполость, в некоторых случаях для выявления причин бесплодия.

Проба. Проконсультируйтесь в лаборатории. При исследовании плазмы с добавлением ЭДТА радиоиммунным анализом результаты могут быть ниже по сравнению с использованием гепаринизированной плазмы или сыворотки.

Влияние артефактов. Хранение пробы с эритроцитами или при комнатной температуре может вызвать понижение концентрации тестостерона.

Гипербилирубинемия (< 20 мг/дл), гемолиз или липемия не влияют на содержание тестостерона. Однако перекрестная реакция с дигидротестостероном, 19-нортестостероном, 11-кетотестостероном, метилтестостероном и 11- β -гидрокситестостероном может иметь большое значение, а с альдостероном, кортикостероном, гидрокортизоном, кортизоном, эстрадиолом и прогестероном не играет значимой роли. Она может варьировать в зависимости от реагентов и метода проведения анализа.

Введение радиоактивных изотопов, экзогенного тестостерона или препаратов, метаболизирующихся до тестостерона, метилтестостерона или других перечисленных выше перекрестно реагирующих андрогенов, может оказать прямое влияние на результаты радиоиммунного анализа. Лечение экзогенными андрогенами может угнетать синтез эндогенного тестостерона.

Интерпретация результатов. Концентрация тестостерона в сыворотке может сильно колебаться как у одной особи, так и между разными особями. Секретция тестостерона происходит примерно каждые 30–90 минут в зависимости от вида животного. Однократное определение содержания тестостерона не имеет диагностической ценности (например, у здоровых, способных к оплодотворению котиков в течение дня концентрация тестостерона может падать до неопределяемых значений). Содержание тестостерона необходимо определять до и после введения ЧХГ или ГнВГ; значительное его повышение указывает на функционирующую ткань яичек. Для собак и кошек не установлены правила проведения теста стимуляции ЧХГ или ГнВГ, поэтому для определения их необходимых доз, частоты взятия пробы и правильной интерпретации результатов рекомендуется проконсультироваться в лаборатории, проводящей эти исследования.

Лютеинизирующий гормон

Редкие показания. Определение этого гормона рекомендуется для прогнозирования овуляции и определения чувствительности гипофиза. Обычно концентрации тестостерона и прогестерона определяются одновременно с ЛГ для оценки гипофизарно-гонадной системы после введения ГнВГ.

Проба. ЛГ является неустойчивым гормоном; сыворотка должна быть быстро отделена от эритроцитов и находиться в замороженном состоянии до проведения анализа. Можно определять содержание ЛГ до и после введения ГнВГ. Рекомендуемые дозы и методы приготовления пробы уточните в лаборатории. Исследование проводится радиоиммунным анализом и методом ELISA.

Проявляется ли у суки эстральный цикл?

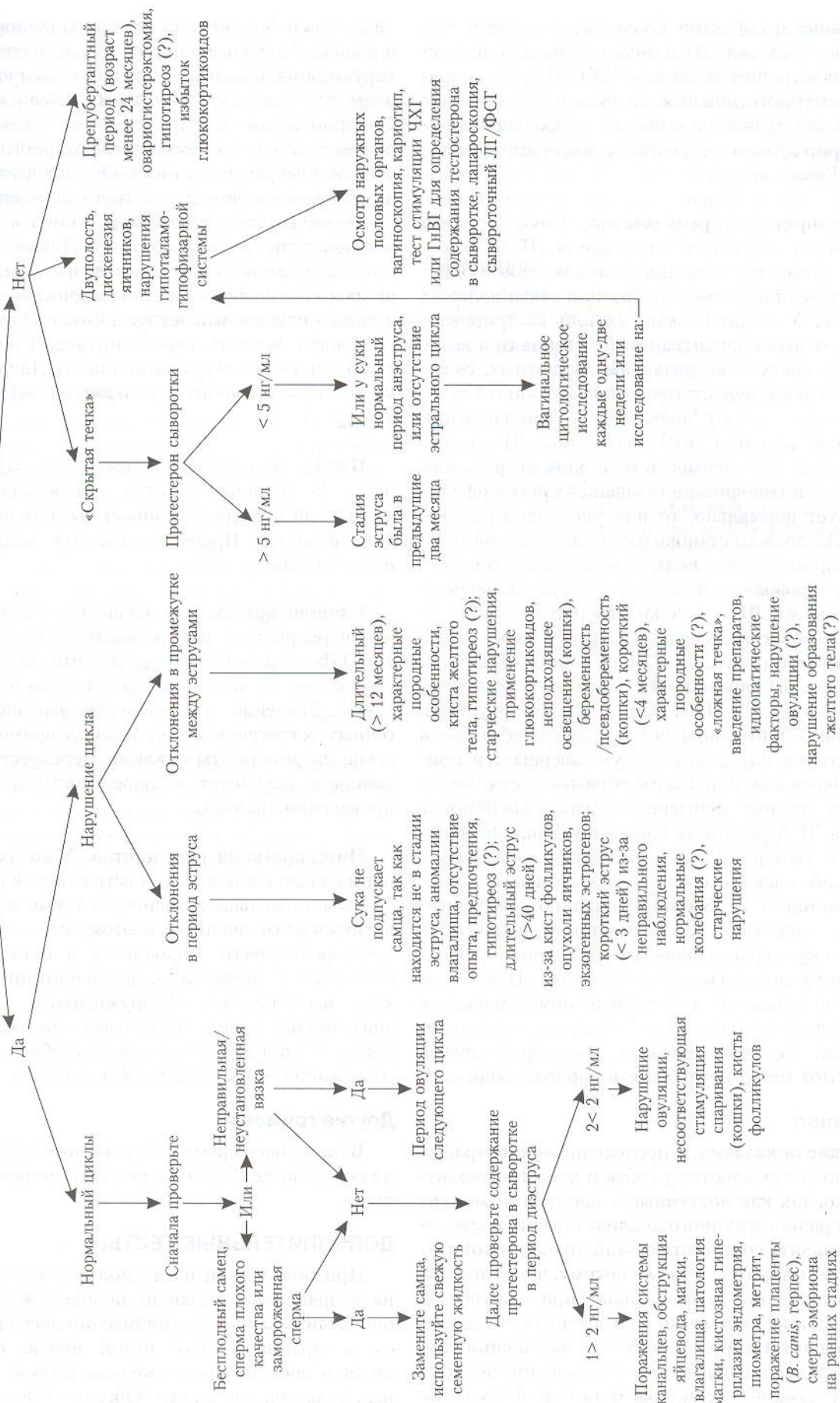


Рис. 13.4. Методы диагностики бесплодия у сук.

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнВГ — гонадотропинвысвобождающий гормон; ЧХГ — человеческий хорионический гонадотропин; ЛГ — лютеинизирующий гормон.

Влияние артефактов. Существует перекрестная реактивность между ЛГ и лошадиным хорионическим гонадотропином, но не с ЧХГ. На результаты радиоиммунного анализа не оказывает влияние гемолиз, желтуха и липемия, но эти факторы делают непригодными результаты, полученные методом ELISA.

Интерпретация результатов. Само по себе определение исходного содержания ЛГ не имеет диагностического значения за исключением оценки отсутствия негативной обратной связи половых гормонов. У стерилизованных или кастрированных животных концентрации ЛГ становятся выше тех, что у сексуально интактных животных. Некоторые собаки с недостаточностью функции семенников также имеют повышенные концентрации ЛГ. После введения ГнВГ содержание ЛГ должно повышаться в зависимости от стадии эстрального цикла. Если гипофизарно-гонадная система функционирует нормально, то при увеличении содержания ЛГ должно становиться больше тестостерона или прогестерона. Если начиная со стадии проэструса, проводить последовательные измерения концентрации ЛГ, то можно выявить предовуляторный выброс ЛГ у сук. Измерения необходимо проводить с интервалом в 24 часа или меньше, так как выброс ЛГ обычно происходит только в течение 12–24 часов. Предполагается, что овуляция происходит примерно через два дня после выброса ЛГ, и созревание ооцита у сук завершается примерно через два дня. Таким образом, у сук осеменение в течение примерно четырех дней после выброса ЛГ будет иметь наивысшую оплодотворяемость и размер помета. В настоящее время не установлено, насколько точны результаты исследования методом ELISA по сравнению с радиоиммунным анализом. Следует также установить клиническую эффективность определения времени овуляции у самок, выявив содержание ЛГ методом ELISA по сравнению с установлением содержания прогестерона методом ELISA или радиоиммунным анализом. То, что необходимо часто брать пробы, делает этот метод неудобным и дорогостоящим.

Эстрадиол

Редкие показания. Определение концентрации эстрадиола в сыворотке у собак и кошек проводится редко, так как доступные в настоящий момент методы радиоиммунного анализа обычно позволяют установить соответствующий диапазон концентрации в сыворотке, а также потому, что стандартные отклонения, возникающие при нарушении синтеза эстрадиола, легко диагностируются другими методами. Наиболее часто при нарушении синтеза эстрадиола отмечается образование опухоли яичек у самцов и синдром остаточной функции

яичников и фолликулярные кисты яичников у сук и кошек. Опухоли яичников лучше всего диагностируются пальпацией, ультразвуковым исследованием или одновременно этими двумя методами. Синдром остаточной функции яичников характеризуется тем, что у самки после овариогистерэктомии не прекращается цикл. Она продолжает проявлять характерное для эструса поведение или у нее возобновляется эстральный цикл и характерное поведение во время эструса. Диагноз ставится при обнаружении ороговения влагалища, сочетающегося с классическими поведенческими и физическими признаками эструса. Фолликулярные кисты могут вызвать персистирующий эструс или слишком частые эстральные циклы. Для постановки диагноза проводится ультразвукография яичников.

Проба. Для исследования используется сыворотка. Ее хранение вместе с эритроцитами и при комнатной температуре может вызвать понижение концентрации. Проба исследуется радиоиммунным анализом.

Влияние артефактов. Существует незначительная перекрестная реактивность между эстрадиолом-17b и другими эндогенными стероидными гормонами, за исключением эстриола и эстрадиола-17a. Введение радиоактивных изотопов и экзогенных эстрогенов может оказать прямое воздействие на результаты анализа. Перекрестная реактивность варьирует в зависимости от системы проведения анализа.

Интерпретация результатов. У собак и кошек нормальные концентрации эстрадиола в сыворотке равны или меньше значений, которые могут определяться этим анализом, поэтому не всегда удастся дифференцировать нормальное и патологическое состояние. С помощью вагинального цитологического исследования обнаруживаются изменения эпителия влагалища, связанные с содержанием эстрогена. С помощью этого метода удобно определять содержание эстрадиола у собак и кошек.

Другие гормоны

В настоящее время лабораторные исследования на содержание ФСГ еще не стали широко доступными.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

При подозрении на двуполость животных или на неправильное развитие половых желез можно определить кариотип. Достаточно легко проводится аспирация тонкой иглой яичек, придатков яичек и предстательной железы, а также пораженных участков влагалища. Образцы биопсии могут

быть получены из любого отдела репродуктивного тракта, хотя биопсия половых желез может привести к разрушению оставшейся нормально функционирующей ткани. У здоровых животных биопсия яичек не оказывает влияния на качество семенной жидкости. Содержание некоторых белков острой фазы, включая фибриноген, в период беременности повышается. Поэтому было предложено проводить диагностику беременности у собак по содержанию фибриногена. Обнаружение *повышенного содержания фибриногена не является специфическим признаком беременности*, потому что такое состояние отмечается при разнообразных воспалительных процессах.

Общий анализ крови

У беременных сук и кошек снижение гематокрита начинается примерно на 2-й день беременности и продолжается до родов, когда у сук он составляет $30,6\% \pm 0,8$. У них может отмечаться небольшое увеличение содержания зрелых нейтрофилов. Собаки обладают очень высокой чувствительностью к токсичному действию эстрогенов на стволовые клетки костного мозга. В результате действия фармакологических доз эстрогенов и продуцирующей эстроген опухоли из клеток Сертоли или гранулезоклеточной опухоли (см. гл. 3) может отмечаться тромбоцитопения, лейкопения, лейкомоидные реакции, анемия или сочетание этих нарушений.

При мастите, метрите и абсцессах предстательной железы часто отмечается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом ядра влево, разная степень нейтрофильной токсичности и моноцитоз. Лейкограмма животных с пиометрой может варьировать,

хотя предположительно должен возникать лейкоцитоз со сдвигом ядра влево. Значительный лейкоцитоз ($100\,000\text{--}200\,000/\text{мкл}$) со сдвигом ядра влево может обнаруживаться при закрытой пиометре. В противоположность этому, лейкопения с дегенеративным сдвигом ядра влево развивается у животных с тяжелым сепсисом при пиометре или абсцедировании предстательной железы, вызывающими генерализованный перитонит.

Литература

- George LW, Duncan JR, Carmichael LE: Semen examination in dogs with canine brucellosis. *Am J Vet Res* 1979; 40:1589–1595.
- Hegstad RL, Johnston SD: Use of serum progesterone ELISA tests in canine breeding management. *In* Kirk RW, Bonagura JD (eds): *Current Veterinary Therapy XI*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp. 943–947.
- Johnston SD, Romagnoli SE: Canine Reproduction. *Vet Clin North Am* 1991; 21.
- Klausner JS, Johnston SD, Bell FW: Canine prostatic disorders. *In* Bonagura JD (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 1103–1108.
- Oettle EE: Sperm abnormalities and fertility in the dog. *In* Bonagura JD (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 1060–1069.
- Olson PN, Thrall MA, Wykes PM, et al: Vaginal cytology Part I: A useful tool for staging the canine estrous cycle. *Comp Cont Ed* 1984a; 6:288–297.
- Olson PN, Thrall MA, Wykes PM, et al: Vaginal cytology Part II: Its use in diagnosing canine reproductive disorders. *Comp Cont Ed* 1984b; 6:385–390.
- Schaefer-Okkens AC: Ovaries. *In* Rijnberk A: *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. Dordrecht, the Netherlands, Kluwer Academic, 1996, pp. 131–156.
- Shille VM, Olson PN: Dynamic testing in reproductive endocrinology. *In* Kirk RW: *Current Veterinary Therapy X*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p. 1282.
- van Sluijs FJ: Testes. *In* Rijnberk A: *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. Dordrecht, the Netherlands, Kluwer Academic, 1996, pp. 119–130.

Неврологические расстройства

• Методы диагностики

Схемы определения локализации поражения

- Анализ спинномозговой жидкости
- Визуализация нервной системы

• Миастения

Электродиагностика

Креатинкиназа

Молочная кислота

Антитела к ацетилхолиновым рецепторам

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Неврологическое обследование является первым и наиболее важным шагом в диагностике заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Его цель — определение локализации нарушения, установление связи всех отклонений с одним из нарушений. Если это невозможно, то ставится диагноз на многоочаговое или диффузное заболевание. Хотя заболевания ЦНС воспалительного характера по природе являются многоочаговыми или диффузными, клинически они часто проявляются недостаточно и указывают только на отдельное нарушение. После проведения обследования и записи результатов необходимо осуществить стандартную диагностику. Это позволяет не упустить ни один из этапов и дает возможность более объективно провести повторное обследование.

Схемы определения локализации поражения

Нарушение психического состояния свидетельствует о внутричерепном заболевании. Изменение поведения или наличие припадков указывает на заболевания таламуса и коры головного мозга, тогда как изменение сознания (например, угнетение, ступор, кома) предполагает нарушения в стволе мозга (т.е. в среднем мозге, мосте, продолговатом мозге). При оценке походки и положения тела может быть выявлена атаксия.

Атаксия (т.е. отклонение тела животного от основной оси, позвоночного столба) возникает при нарушениях в мозжечке, вестибулярном аппарате или восходящих проприоцептивных путях. При вестибулярной атаксии одновременно отмечается наклонное положение головы; при билатеральной мозжечковой — поражаются все конечности, а при односторонней — конечности соответствующей стороны. При заболеваниях мозжечка не отмечается проприоцептивной недостаточности, так как

восходящие проприоцептивные пути к коре головного мозга остаются интактными, а также сохраняется сила мышц, поскольку нисходящие двигательные пути от коры головного мозга до ниже расположенных двигательных нейронов тоже не затрагиваются. Такие животные проявляют «энергичность» при передвижении. Проприоцептивная атаксия, возникающая из-за заболевания восходящих проприоцептивных путей в спинном мозге, сопровождается мышечной слабостью по причине сопутствующего вовлечения в этот процесс нисходящих двигательных путей. Мышечная слабость не всегда хорошо заметна; при ходьбе у животного проявляется летаргия и «тяжесть» походки.

Недостаточность черепных и спинномозговых нервов помогает определить локализацию нарушений в пределах нервной трубки. Недостаточность черепных нервов указывает на нарушения в стволе мозга, а спинномозговых — в спинном мозге. Для того чтобы исследовать все краниальные нервы при обследовании, сосчитайте мысленно от одного до 12. Необходимо провести осмотр глазного дна, так как зрительный нерв напрямую отражает состояние тканей мозга; глаза могут быть вовлечены в болезненный процесс (например, при инфекционном перитоните кошек, чуме собак). Постуральные реакции сами по себе не имеют локализации. При заболеваниях таламуса и коры головного мозга они могут отсутствовать на противоположной от нарушения стороне тела, несмотря на нормальную походку. Для прогнозирования важное значение имеет восприятие боли. Анатомический диагноз ставится на основе наблюдаемых нарушений.

Дифференциальный диагноз ставится на основании анатомического диагноза, истории болезни и чувствительности нервных окончаний. История болезни может содержать крайне важные сведения (например, несчастный случай на дороге, влияние

ксиннов). Чувствительность нервных окончаний имеет значение, поскольку многие неврологические нарушения обладают породной предрасположенностью или возникают по генетическим причинам (например, заболевание межпозвоночных дисков у такс, нестабильность шейных позвонков у доберманов). При проведении диагностики неврологических заболеваний у экзотических пород животных изучите последнюю литературу по неврологии.

Осмотр пациента, результаты общего анализа крови, биохимического анализа сыворотки и анализа мочи позволяют выявить, отразилось ли нарушение на других системах органов. Это также помогает определить общее состояние здоровья пациента перед проведением общей анестезии, которая часто необходима для постановки других тестов. Если нервная система поражается вторично к метаболическим нарушениям или токсическому воздействию, то нарушения обычно проявляются билатерально и симметрично (например, полиневропатии, генерализованный припадок).

Обычно наиболее ценным и доступным методом диагностики внутричерепного заболевания является анализ спинномозговой жидкости. При подозрении на объемные поражения эффективно исследование методами компьютерной томографии (КТ) и ядерно-магнитного резонанса (ЯМР); однако это достаточно дорогостоящие исследования, и они не всегда доступны. При заболеваниях спинного мозга показаны обзорная рентгенография, анализ спинномозговой жидкости, миелография или комбинация этих исследований. При нарушениях периферической нервной системы наиболее эффективными исследованиями являются электромиография, а также биопсия нервных пучков и мышечной ткани. Электродиагностика более полезна при нарушениях периферической нервной системы, чем при нарушениях ЦНС. При нарушениях ЦНС такие исследования нужны для прогнозирования и определения эффективности лечения.

АНАЛИЗ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

Редкие показания. Чтобы взять на анализ спинномозговую жидкость, необходимо провести общую анестезию. Спинномозговая жидкость — единственно легко доступная ткань, исследование которой позволяет оценить состояние ЦНС. Такой анализ всегда проводится при подозрении на заболевание ЦНС. Первичные заболевания ЦНС воспалительного характера редко приводят к изменениям в общем анализе крови или биохимическом анализе сыворотки, а если они есть, то это указывает на вероятность мультисистемных нарушений и вторичных к ним заболеваний ЦНС. Исследование спинномозговой жидкости необходимо проводить даже при нормальных результатах общего и

биохимического анализа крови. Повторное ее исследование помогает определить эффективность лечения, а также дает возможность получить исходные данные прежде, чем прекратить лечение. Перед получением миелограммы рекомендуется провести забор и исследование спинномозговой жидкости.

Противопоказания. Забор спинномозговой жидкости у пациентов с повышенным внутричерепным давлением или тенториальными грыжами (например, при нарушении сознания, сдавливании головы, анизокории) может вызвать или усугубить тенториальную грыжу. Таким пациентам, сначала необходимо сделать КТ или ЯМР. Если это невозможно осуществить, то пациентам проводится премедикация дексаметазоном (0,25 мг/кг), что позволяет снизить образование спинномозговой жидкости, и дальнейшая анестезия изофлюраном на фоне гипервентиляции для понижения P_{CO_2} . Для понижения внутричерепного давления можно вводить внутривенно маннитол (0,10–0,25 г/кг в течение 20 минут). Эти меры позволяют свести риск до минимума. Если есть возможность, следует провести мониторинг газов крови, чтобы удостовериться, что P_{CO_2} понижено. Введение дексаметазона за 10–20 минут до проведения анестезии не оказывает влияния на содержание клеток в спинномозговой жидкости, на результаты цитологического исследования или концентрацию белка.

Техника забора жидкости. Спинномозговая жидкость берется из медуллярной цистерны мозжечка, так как в этой области вероятность попадания крови в пробу меньше по сравнению с пункцией в области поясницы. Животному дается наркоз газовым анестетиком, и оно кладется на правый бок, если врач владеет правой рукой лучше, чем левой, и наоборот. Голова и шея пациента размещаются на краю стола (для того чтобы врач мог свободно двигать рукой во время забора жидкости), и ассистент должен надежно их фиксировать. Игла вводится в точке пересечения двух воображаемых линий, одна из которых соединяет передний край каждого крыла атланта, а другая проводится от гребня затылочной кости под углом 90° к первой линии. Для процедуры используется 1,5-дюймовая игла № 20–22 (для спинномозговой пункции), которая вводится перпендикулярно к поверхности кожи. Латеральной стороной руки, которой вводится игла, необходимо опираться на голову пациента так, чтобы можно было четко контролировать введение иглы. При попадании в субарахноидальное пространство ощущается резкое понижение сопротивления введению иглы. Во время процедуры иглу можно несколько раз подвигать взад-вперед, чтобы удостовериться, что она

находится в субарахноидальном пространстве. Если игла попала в субарахноидальное пространство, то производится забор жидкости свободным потоком в пробирку с красной крышкой, и для проведения анализа берется проба — 1 мл. Лучше использовать пробирку с красной крышкой, чем с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), так как обычно в спинномозговой жидкости не содержится факторов свертывания, а ЭДТА вызывает увеличение измеряемой концентрации белка, одновременно разводя пробу, которая сама по себе уже имеет низкую концентрацию клеток.

Трудности, возникающие при заборе жидкости. Они возникают редко. Если игла для спинномозговой пункции попадает в спинной мозг или в каудальный отдел ствола мозга, то это может привести как к незначительным, так и к серьезным неврологическим нарушениям (включая смертельный исход). При незначительных нарушениях у животного после анестезии отмечается искривление тела, тетрапарез и атаксия, которая более выражена на той стороне, что была повреждена. В тяжелых случаях после забора пробы может потребоваться искусственная вентиляция, может возникнуть тяжелый тетрапарез, и после анестезии животное не сумеет встать на ноги или поднять голову. У некоторых пациентов не возвращается самостоятельное дыхание. Опыт забора жидкости можно приобрести, практикуясь на усыпленных собаках и кошках практически сразу после наступления смерти. Из-за рефлюкса крови в свод черепа после остановки сердца давление спинномозговой жидкости поддерживается в течение многих минут после смерти. Если врач не проводит забор и исследование спинномозговой жидкости несколько раз в месяц, то лучше проводить эту процедуру в консультационных центрах, где это является стандартным анализом.

Проведение исследования. Стандартный анализ спинномозговой жидкости включает оценку ее внешнего вида, определение содержания эритроцитов и ядерных клеток, цитологическое исследование и определение концентрации белка. Если получен ограниченный объем жидкости, то прежде всего подсчитывается количество клеток и проводится цитологическое исследование. Необходимо исследовать пробу в течение часа после ее забора; лаборатория должна иметь опыт работы с пробой спинномозговой жидкости. Все эти трудности приводят к тому, что в частных клиниках приходится создавать условия для проведения такого анализа. Оценить внешний вид спинномозговой жидкости, подсчитать клеточные элементы в ней, седиментацию клеточного содержимого и определить содержание белка можно в условиях клини-

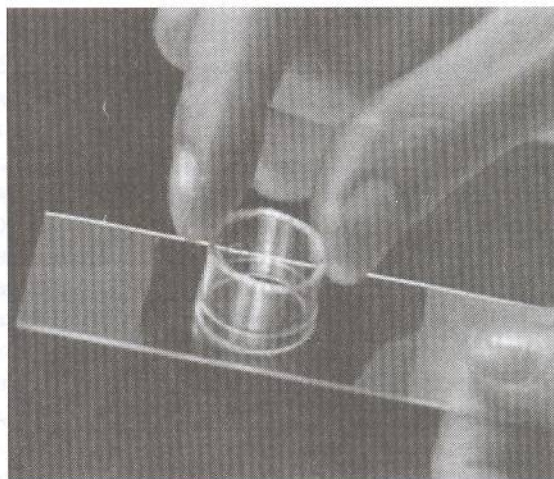
ки. В дальнейшем, цитологический препарат и остатки спинномозговой жидкости отсылают в лабораторию для проведения цитологического исследования и определения количественного содержания белка.

Внешний вид. В норме спинномозговая жидкость бесцветная и прозрачная. Ее цвет зависит от содержания эритроцитов или ядерных клеток. Визуальное изменение цвета отмечается при содержании как минимум 700 эритроцитов/мкл или 200 ядерных клеток/мкл (Rand et al., 1990a). Наиболее часто эритроциты присутствуют в пробе при попадании в нее крови во время забора. Если это происходит, то во время взятия пробы часто наблюдается лишь пятно крови в прозрачной спинномозговой жидкости, тогда как при содержании крови в спинномозговой жидкости вся проба имеет кровавый цвет. Центрифугирование пробы позволяет дифференцировать попадание крови в пробу во время ее взятия от первичного кровотечения. Изменение цвета, которое сохраняется после центрифугирования, указывает на первичное кровотечение, а при ятрогенном попадании крови супернатант прозрачный. Центрифугирование, поскольку при нем происходит разрушение клеток, необходимо проводить после подсчета количества клеток и проведения цитоцентрифугирования для цитологического исследования или седиментации. Антикоагулянты обычно не применяются, так как спинномозговая жидкость в норме не содержит факторов свертывания. Если проба мутная, то для подсчета количества клеток следует дополнительно взять пробу с добавлением ЭДТА. Ксантохромия или желтый цвет спинномозговой жидкости проявляется в течение четырех-шести часов после субарахноидального кровотечения и персистирует в течение трех-четырех недель.

Количество клеточных элементов. Количество клеточных элементов, содержащихся в спинномозговой жидкости, определяется в стеклянной камере гемоцитометра. На каждую сторону камеры гемоцитометра помещается по капле свежей неразведенной неокрашенной спинномозговой жидкости. В течение 10 минут клетки осаждаются и далее производится их подсчет с двух сторон камеры. Определяется среднее значение содержания клеток и далее это количество умножается на 1,1 для получения значений содержания клеток $\times 10^6/\text{л}$ спинномозговой жидкости (рис. 2.2). Для того чтобы выявить попадание крови в пробу, необходимо отдельно подсчитать содержание эритроцитов и ядерных клеток.

Цитологическое исследование. В норме спинномозговая жидкость содержит очень мало ядер-

Фото 11. Из конца трубки культуретты приготавливается цилиндр. Его ровный конец прикрепляется к предметному стеклу вазелином. Далее спинномозговую жидкость помещают в цилиндр и оставляют там на некоторое время, чтобы произошла седиментация клеток и можно было провести цитологическое исследование



ных клеток, поэтому возникает необходимость их концентрации. При центрифугировании клетки разрушаются. В основном используются два метода концентрирования: в лабораториях применяется метод цитоцентрифугирования, а в клинике — метод седиментации. Для проведения цитоцентрифугирования необходимо относительно дорогостоящее оборудование (Shandon-Elliot Cytocentrifuge, Southern Instruments Ltd., Surrey, England). Средний остаток клеток при использовании этого метода составляет примерно 15% и отлично сохраняется морфология клеток. Необходимо аккуратно заполнять камеры цитоцентрифуги, используя каждый раз одинаковое количество спинномозговой жидкости для того, чтобы можно было определить клеточный остаток для контроля качества.

Получение препаратов с использованием седиментации является дешевым методом, при котором клеточный остаток составляет примерно 25% (Jamison and Lumsden, 1988), но морфология клеток не так хорошо сохраняется. Аппарат состоит из пластикового цилиндра (Culturette tube, Fisher Scientific, 184 Rainside, Don Mills, Ontario, Canada) диаметром 15 мм, зафиксированного на предметном стекле с помощью вазелина. В камеру помещают полмиллилитра спинномозговой жидкости (рис. 14.1) и оставляются на полчаса для того, чтобы произошло осаждение клеток.

Далее супернатант аспирируется пастеровской пипеткой, цилиндр удаляется, а оставшаяся с краев жидкость аккуратно распределяется при легком наклоне предметного стекла в разные стороны. После этого препарат высушивается на воздухе при энергичном махании предметным стеклом. Для сохранения клеточной морфологии важно как можно быстрее высушить препарат и не допустить его нагревания или попадания в него влаги. Остатки спинномозговой жидкости, полученные после седиментации и подсчета клеток, используются для количественного определения концентрации белка. Если есть возможность, то цитологическое

исследование проводится в клинике. В противном случае, неокрашенный препарат отправляют специалистам для проведения дифференцированного подсчета клеток.

Концентрация белка. Концентрация белка может быть определена при заборе пробы с помощью измерительной полоски для исследования мочи (Chemstrip 9, Boehringer Mannheim LTD, Laval, PQ, Canada). Показания шкалы следующие: отсутствие, следы, 30 мг/мл, 100 мг/мл и 500 мг/мл. Полученные результаты являются надежными при значениях ниже 30 мг/мл и при 100 мг/мл или выше. Если результаты составляют около 30 мг/мл, то при этом может не обнаруживаться как незначительное, так и умеренное повышение концентрации белка (33–60 мг/мл), и содержание белка будет считаться в пределах нормы (Jacobs et al., 1990). При таких результатах необходимо дополнительно провести количественный анализ в специализированной лаборатории.

Нормальный уровень содержания. В табл. 14.1 приведены средние пределы содержания клеток в спинномозговой жидкости собак и кошек.

Таблица 14.1

Справочные данные по содержанию клеток в спинномозговой жидкости собак и кошек

	Кошки*	Собаки**
Лейкоциты ($\times 10^6/\text{л}$)	≤ 2	≤ 3
Эритроциты ($\times 10^6/\text{л}$)	≤ 30	≤ 30
Цитология (%)		
Моноцитоподобные клетки*	69–100	87
Лимфоциты*	0–27	4
Нейтрофилы*	0–9	3
Эозинофилы*	0	0
Макрофаги (крупные пенящиеся мононуклеарные клетки)*	0–3	6
Белок (мг/дл)*	≤ 36	≤ 33

* Данные из Rand et al., 1990a,b.

** Данные из Jamison, 1992a.

Результаты лабораторных исследований включают описание внешнего вида жидкости, содержание эритроцитов и ядерных клеток, общее количество клеток в препарате, содержание каждого вида клеток и количественное содержание белка. Лаборант должен указать абсолютное число клеток в препарате. Например, содержание нейтрофилов, составляющее 75%, не будет иметь значения, если в препарате было обнаружено только четыре клетки. Оба метода концентрирования приводят к потере большого количества клеток; при цитоцентрифугировании потери в два раза больше, чем при седиментации. Если позволяет объем пробы, то мы обычно просим приготовить два препарата после цитоцентрифугирования одной и той же пробы и комбинируем данные, полученные при их исследовании. В норме при исследовании двух препаратов (при использовании 200 мкл спинномозговой жидкости на каждый препарат) абсолютное содержание ядерных клеток предположительно составляет от нескольких клеток до 50. При содержании клеток, равном двум клеткам $\times 10^6/\text{л}$ (т.е. 2 клетки/мкл) или больше, в препарате должно присутствовать более 50 клеток. Цитологическое исследование проводим в любом случае, даже при нормальном содержании лейкоцитов.

Трудности, связанные с проведением анализа. Наибольшим недостатком анализа спинномозговой жидкости является то, что проба должна быть исследована в течение одного часа после забора. Некоторые лаборатории не придерживаются строгих правил, например, не проводят цитологическое исследование при нормальном содержании ядерных клеток, даже если оно выявит отклонения.

Влияние лекарственных препаратов. Кортикостероиды вызывают понижение содержания ядерных клеток, нейтрофилов и лимфоцитов, а также концентрации белка (Jamison, 1992b) независимо от заболевания. Поэтому анализ спинномозговой жидкости необходимо проводить до начала лечения стероидами (за исключением случаев, описанных выше в подразделе «Противопоказания»).

Попадание крови в пробу. Возможность попадания крови должна учитываться при интерпретации результатов, так как это может вызвать значительное изменение содержания элементов спинномозговой жидкости. Содержание эритроцитов более $30 \times 10^6/\text{л}$ свидетельствует о попадании крови в пробу. Такое значение эритроцитов у кошек коррелирует с содержанием ядерных клеток и процентом нейтрофилов (Rand et al., 1990a). Повышение содержания, составляющее один лейкоцит на каждые 100 эритроцитов, отмечалось при

содержании эритроцитов от 30 до $1700 \times 10^6/\text{л}$. В таком случае при цитологическом исследовании обнаруживалось от 0 до 67% нейтрофилов. В этих же пробах процент эозинофилов увеличивался от 0 до 15. При попадании крови в пробу, в которой содержание эритроцитов составляет более 1700 клеток $\times 10^6/\text{л}$ (т.е. $> 1700/\text{мкл}$), содержание лейкоцитов и результаты цитологического исследования будут неточными. Попадание крови в пробу не оказывает значительного влияния на общую концентрацию белка в спинномозговой жидкости. Попадание крови, при котором содержание эритроцитов составляет до 1700/мкл, не вызывает повышения общей концентрации белка по сравнению с пределами нормальных значений (Rand et al., 1990b).

Интерпретация результатов анализа спинномозговой жидкости. В табл. 14.2 представлены предположительные результаты анализа спинномозговой жидкости при некоторых патологических процессах.

Результаты исследования спинномозговой жидкости необходимо интерпретировать, основываясь на истории болезни, чувствительности, длительности присутствия клинических признаков и локализации заболевания (головной мозг по отношению к позвоночному столбу, паренхима по отношению к оболочкам головного или спинного мозга). Если обнаруживаются какие-либо отклонения при осмотре пациента, в общем анализе крови или в биохимическом анализе сыворотки, то нарушение, скорее всего, имеет мультисистемный характер, и исследование этих отклонений может позволить поставить диагноз (например, тромбоцитопения, сопровождаемая нарушениями ЦНС, может возникать при инфицировании *Ehrlichia canis*; гл. 15); наличие регенеративной анемии у молодой собаки на фоне плохого аппетита и неврологических признаков предполагает инфекционное заболевание; в этом случае, возможно, потребуется определить соответствующие титры (описание чумы собак в гл. 15). Если при осмотре пациента и в анализах крови не обнаруживается каких-либо отклонений, то, возможно, заболевание затрагивает только ЦНС. Надо иметь в виду, что спинномозговая жидкость находится между двумя оболочками спинного мозга, поэтому ее анализ станет более информативен, если будут затронуты оболочки. При глубоком паренхиматозном заболевании, особенно если оно протекает в слабой или острой форме, при анализе спинномозговой жидкости может быть обнаружено мало отклонений, или они могут совсем отсутствовать.

При возникновении воспаления в первую очередь увеличивается содержание нейтрофилов. Чем больше их обнаруживается, тем активнее воспали-

тельный процесс. Нейтрофилы присутствуют в спинномозговой жидкости при многих инфекционных и идиопатических воспалительных заболеваниях собак. При идиопатических (иммунного генеза?) заболеваниях ЦНС цитологическое исследование выявляет нейтрофилы. Перед тем как ставить диагноз на заболевание ЦНС, поддающееся лечению стероидами (особенно у животных моложе двух лет и у старых животных), необходимо исключить инфекционные заболевания. При инфекционных заболеваниях состояние пациента постоянно ухудшается, а при его осмотре или по результатам анализов крови могут быть выявлены признаки инфекции (например, лихорадка). У собак менингиома может обуславливать нейтрофильный плеоцитоз.

Малые лимфоциты возникают при реакции на антигены. Чем выше их содержание, тем более эффективным будет лечение стероидами. Макрофаги являются «чистящими» клетками, они указывают на дегенеративный характер заболевания

(т.е. болезни накопления клеток, посттравматические заболевания головного мозга, энцефалопатия). Наличие смешанной популяции нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и других мононуклеарных клеток предполагает хроническое активное заболевание воспалительного характера (например, гранулематозный менингоэнцефаломиелит, инфекционный перитонит кошек и *Neospora caninum*). В норме в спинномозговой жидкости эозинофилы обычно отсутствуют. Преобладание эозинофильного плеоцитоза, возможно, возникает при аллергическом синдроме, тогда как меньшие их количества могут указывать на неоплазию или паразитарную инфильтрацию (Smith-Maxie et al., 1989).

У большинства животных с криптококкозом ЦНС в цитологическом препарате спинномозговой жидкости обнаруживаются инкапсулированные дрожжи (рис. 11.5 и «Цветной препарат 4Е»). При первичных опухолях ЦНС неопластические клетки выявляются редко, но у кошек со спинно-

Таблица 14.2

Результаты анализа спинномозговой жидкости собак и кошек при разных патологических процессах

	Внешний вид	Эритроциты /мкл*	Лейкоциты /мкл	Белок, мг/дл	Цитологическое исследование
Дегенеративный процесс	Прозрачный, бесцветный	N	N	от N до ↑↑	Мононуклеарные клетки, макрофаги
Опухолевый процесс	Прозрачный, бесцветный	от N до ↑	от N до ↑↑	от N до ↑↑	Редко обнаруживаются опухолевые клетки. Могут присутствовать нейтрофилы и/или эозинофилы. Нейтрофилы при менингиоме
Воспалительный процесс					
Бактериальный	От помутнения до мутного	от N до ↑↑	от ↑↑ до ↑↑↑	от ↑↑ до ↑↑↑	Вначале нейтрофилы, позже смешанная популяция
Вирусный	Прозрачный, бесцветный	N	от N до ↑	от N до ↑	Мононуклеарные клетки
Инфекционный перитонит кошек	От помутнения до мутного	от N до ↑↑↑	от ↑↑ до ↑↑↑	от ↑↑ до ↑↑↑	Смешанная популяция
Грибковый	От прозрачного до мутного	от N до ↑↑	от ↑ до ↑↑↑	от ↑ до ↑↑↑	Вначале нейтрофилы, позже смешанная популяция. Наблюдается криптококкоз
Протозойный (<i>Neospora</i>)	Прозрачный	от N до ↑	от ↑ до ↑↑	от N до ↑	Смешанная с эозинофилами
Паразитарный	От прозрачного до ксантохромного	от N до ↑↑	от ↑↑ до ↑↑↑	от ↑↑ до ↑↑↑	Смешанная с низким процентом эозинофилов
Риккетсиоз	Прозрачный, бесцветный	от N до ↑	от N до ↑↑	от N до ↑↑	Мононуклеарные; нейтрофилы с пятнистой лихорадкой Скалистых гор
Гранулематозный менингоэнцефалит	От прозрачного до мутного	от N до ↑↑	от ↑ до ↑↑↑	от ↑ до ↑↑↑	Смешанная
Ишемический	Прозрачный, бесцветный	N	от N до ↑	от N до ↑	Вначале нейтрофилы, позже мононуклеарные клетки, макрофаги

* Содержание эритроцитов необходимо всегда рассматривать, учитывая возможность ятрогенного попадания крови.

N — нормальное содержание; ↑ — незначительное повышение; ↑↑ — умеренное повышение; ↑↑↑ — значительное повышение; смешанная популяция — смешанная популяция мононуклеарных клеток, лимфоцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток.

мозговой интрадуральной лимфой лимфомой злокачественные лимфоциты, как правило, обнаруживаются.

Так как источником альбуминов и большинства белков спинномозговой жидкости является кровь, то повышение концентрации белка в спинномозговой жидкости обычно указывает на разрушение гематоэнцефалического барьера. Может происходить местный синтез иммуноглобулинов.

Другие определяемые элементы спинномозговой жидкости. Определение содержания глюкозы, лактатдегидрогеназы (ЛД), креатинкиназы и аспартатаминотрансферазы (AST) в спинномозговой жидкости имеет ограниченную необходимость (Rand et al., 1990b). Если есть возможность определить специфические изоферменты ЦНС, лучше проводить стандартные анализы спинномозговой жидкости. Определение внутричерепного давления также имеет ограниченную необходимость. Индекс иммуноглобулина G (IgG) составляет:

$$\frac{\text{IgG спинномозговой жидкости} / \text{IgG сыворотки} \times \text{альбумины сыворотки} / \text{альбумины спинномозговой жидкости}}$$

Этот тест позволяет врачам дифференцировать трансудацию белка сыворотки в спинномозговую жидкость от местного синтеза иммуноглобулинов. Индекс IgG дает возможность обнаружить воспалительное заболевание даже при отсутствии в спинномозговой жидкости плеоцитоза (Tipold, 1995; Tipod et al., 1993). Хотя анализ ELISA легко доступен, только в нескольких лабораториях можно определить индекс IgG. Посев спинномозговой жидкости на бактериальную культуру редко бывает полезным. Наиболее эффективно стандартное исследование спинномозговой жидкости.

Визуализация нервной системы

Частые показания. Наиболее эффективными методами диагностики заболеваний позвоночного столба и спинного мозга являются рентгенография позвоночного столба (обзорная и миелография), а при заболеваниях мозга и среднего/внутреннего уха — КТ/ЯМР. Для постановки диагноза при заболеваниях среднего/внутреннего уха можно проводить рентгенографическое исследование барабанного пузыря, но лучше использовать ЯМР. Хотя рентгенография черепа редко позволяет поставить диагноз, рекомендуется ее использовать, если невозможно провести КТ и ЯМР, так как это относительно недорогой метод, который позволяет выявить вовлечение в патологический процесс костей черепа, внутричерепные плотные объемные поражения, искривления намета мозжечка или сочетание этих признаков.

Техника проведения исследования. Важное значение имеет качество рентгенографии, соответствующая предварительная подготовка животного и его расположение. Нейрорентгенография должна проводиться под общей анестезией. Абсолютно бесполезно пытаться провести рентгенографию позвоночного столба у животного, зафиксированного вручную или находящегося под воздействием только седативных препаратов, особенно при наличии болезненности (например, при заболевании межпозвоночных дисков седативные средства не дают достаточной релаксации спазмированных мышц, находящихся в области локализации болезненного процесса). Также решающее значение имеет расположение тела животного. Оно должно лежать строго на боку, а ребра располагаться сверху. Позвоночный столб должен находиться параллельно поверхности стола по всей его длине. Самое главное, необходимо удостовериться, что концы позвонков не визуализируются — это исключает искривление в расположении тела собаки. Для достижения абсолютно прямого положения позвоночного столба используют пенопластовые коврики.

В шейном отделе межпозвоночное пространство C4 и C5 позвонков часто ошибочно рассматривается как имеющее отклонения. Голова и грудная клетка собаки имеют разные размеры, и если в положении животного на боку не использовать соответствующие коврики, то в результате происходит выгибание позвоночного столба вверх. Необходимо сделать два снимка в латеральной проекции: верхний и нижний цервикальный. Для снимка в вентродорсальной проекции животное должно быть экстубировано. Для исследования груднопоясничной области (T3-L3) необходимы три снимка в латеральной проекции: снимок грудного, груднопоясничного и поясничного отделов. Для исследования пояснично-крестцовой области делается снимок конусообразной области. Вентродорсальные проекции сопоставляются с латеральными проекциями. Такие же снимки делают при миелографическом исследовании с захватом конусообразной площади. В большинстве случаев заболевания межпозвоночных дисков в груднопоясничном отделе диагностируются при обзорной рентгенографии. По миелограмме определяется степень вовлечения в патологический процесс спинного мозга и сторона, на которой локализовано нарушение.

Миелографию должен осуществлять опытный специалист с использованием оборудования, позволяющего проводить нейрохирургические операции. При нарушениях, локализованных ниже T1, инъекции контрастного вещества делаются в межпозвоночное пространство L5 и L6 позвонков, а при нарушениях, локализованных в шейном отделе, — в шейный отдел. Наиболее частые при-

чины постановки неверного диагноза при заболеваниях позвоночника — нарушение техники проведения исследования и неправильное расположение тела пациента.

Рентгенография барабанного пузыря редко помогает в диагностике заболеваний среднего/внутреннего уха; на снимке обнаруживаются только последние стадии патологического процесса или серьезные изменения. Могут выявляться деструктивные поражения костной ткани (инфекционные, опухолевые) барабанного пузыря и сужение наружного слухового канала с кальцификацией или без нее. Обычно отмечается только незначительное увеличение плотности одного барабанного пузыря по сравнению с другим. Наиболее эффективно делать два снимка в косой проекции и снимок с открытой ротовой полостью. При получении снимка черепа в дорсовентральной проекции также необходимо экстубировать животное. При подозрении на наличие внутричерепного объемного нарушения мы рекомендуем делать два снимка черепа в боковой проекции — с правой и с левой сторон.

МИАСТЕНИЯ

Миастения может возникать как при нервно-мышечном заболевании, так и при нарушениях метаболизма, заболеваниях легких и сердца или при сочетании этих нарушений. В табл. 14.3 перечислены некоторые наиболее часто встречающиеся причины.

Обычно диагноз удается поставить на основании данных истории болезни, осмотра пациента, электрокардиограммы, общего анализа крови, биохимического анализа сыворотки (например, по со-

Таблица 14.3

Некоторые причины миастении у собак и кошек

Гипогликемия
Гипокалиемиа
Гиперкалиемиа
Гиперкальциемиа
Гипоксия
Анемия
Легочное заболевание
Легочная тромбоэмболия
Заболевание сердца, вызывающее понижение сердечного выброса
Первичные миопатии
Воспалительные
Дегенеративные (например, мышечная дистрофия)
Патология нервно-мышечной передачи (например, тяжелая псевдопаралитическая миастения)
Невропатии
Первичная невропатия (например, полирадикулоневрит, ботулизм)
Вторичная невропатия
Гипотиреоз
Паранеопластическая невропатия
Сахарный диабет

держанию креатинкиназы, молочной кислоты), электродиагностики и некоторых серологических тестов (например, на антитела к ацетилхолиновым рецепторам). Дополнительная информация содержится в описании глюкозы крови, кальция сыворотки (гл. 8) и калия (гл. 6).

Электродиагностика

Редкие показания. Электромиография, определение скорости проведения импульса по нерву и повторная стимуляция нервов расширяют возможности диагностики миопатий, невропатий, опухолей оболочек нерва, тяжелой псевдопаралитической миастении и синдрома «конского хвоста». Среди этих методов наиболее широко распространена и, возможно, наиболее эффективна — электромиография. С ее помощью можно определить локализацию нарушения; в других случаях этот метод позволяет оценить функциональную способность по отношению к результатам анатомопатологического исследования образцов, полученных при биопсии мышц/нервов.

Состояние восходящих нервных путей оценивается по вызванным слуховым потенциалам ствола головного мозга, зрительным потенциалам и соматосенсорным потенциалам. Наибольшее диагностическое значение имеют вызванные слуховые потенциалы. Они определяются в качестве показательного теста на наличие слуха у животных при подозрении на врожденную глухоту и помогают в постановке диагноза на вестибулярные синдромы. При исследовании функциональной способности улитковой части преддверно-улиткового нерва определение вызванных слуховых потенциалов ствола головного мозга позволяет ставить диагноз на идиопатические периферические вестибулярные нарушения, при которых поражена только преддверная часть. Также определение вызванных слуховых потенциалов позволяет исследовать функциональную способность ствола головного мозга. Это особенно полезно при установлении эффективности лечения у животных, у которых ранее определялись вызванные слуховые потенциалы.

В ветеринарии электроэнцефалография используется крайне мало; эффективность этого исследования оспаривается. Она проводится без анестезии.

Креатинкиназа

Редкие показания. Этот фермент определяется при подозрении на мышечные расстройства (например, у пациентов с общей миастенией, без атаксии). Слабость проявляется скованной походкой, коротким шагом. В большинстве случаев, когда животное способно передвигаться, спинальные рефлексы соответствуют норме, но при серьезном мышечном нарушении они могут быть значитель-

но понижены. В медленно прогрессирующих случаях генерализованная миастения может быть единственным нарушением.

Достоинства: тест является специфическим для заболеваний скелетной мускулатуры и сердечной мышцы.

Недостатки: он обладает повышенной чувствительностью к повреждению мышечной ткани и часто показывает повышенные значения при повреждениях мышечной ткани, возникших вторично при других нарушениях (например, у лежащего животного при компрессионном повреждении, во время припадка).

Лабораторные исследования. Хранение пробы сыворотки независимо от температуры приводит к понижению активности креатинкиназы. Для проведения анализа лучше всего добавить вещество, количество которого уменьшается, в инкубационную среду для восстановления активности креатинкиназы, снизившейся при хранении. Нормальными считаются значения после «активирования». Если невозможно сразу исследовать сыворотку, то ее необходимо поместить в холод. Следует избегать воздействия прямых солнечных лучей. При необходимости транспортировки или хранения более двух дней, они должны быть заморожены.

Нормальный уровень содержания. Как и в отношении других ферментов, нормальные значения варьируют в разных лабораториях в зависимости от техники проведения анализа и используемых единиц измерения. В нашей лаборатории средние значения для собак составляют менее 460 МЕД/л, а для кошек менее 580 МЕД/л.

Критический уровень содержания. Отсутствует.

Артефакты («Введение в сывороточную химию: артефакты в биологических определениях»).

Причины, вызывающие повышение креатинкиназы. Во многих лабораториях содержание креатинкиназы определяется при проведении стандартного биохимического анализа сыворотки; таким образом, больше сложностей связано с интерпретацией повышенного ее содержания. Креатинкиназа является чувствительным индикатором при повреждении мышц; клиническое значение в основном имеет только значительное повышение ее содержания ($\geq 10\,000$ МЕД/л) или персистирующее, и умеренное ($> 2\,000$ МЕД/л). Серьезное заболевание мышц может протекать без повышения содержания креатинкиназы. При преобладании дегенеративных процессов значения

этого фермента могут быть нормальными или немного повышенными. Незначительное повышение наблюдается при ограничении движений, физической активности, внутримышечных инъекциях, длительном нахождении в лежачем положении и при взятии биопсии мышц. Умеренное повышение возникает при травме, конвульсиях, продолжительном треморе/дрожии и при некоторых невропатиях/миопатиях. К первичным причинам значительного повышения содержания креатинкиназы относится миозит.

Иногда синдром обструкции уретры у кошек (креатинкиназа присутствует в мочевом пузыре) и мышечная ишемия, развивающаяся вторично при непрерывном эпилептическом припадке, сопровождаются повышением содержания креатинкиназы более 10 000 МЕД/л. Так как у креатинкиназы период полураспада короткий, то этот тест необходимо всегда проводить несколько раз для того, чтобы проверить, персистирует ли ее повышенная активность. Если это присутствует, то значит, что идут активные процессы повреждения мышечной ткани, и следует провести электромиографию и исследования биоптатов мышц/нервов. Для диагностики миопатий эффективен гистохимический анализ образцов биопсии мышечной ткани. Необходимо заранее связаться с лабораторией, проводящей такое исследование, проконсультироваться со специалистами и строго следовать правилам хранения и транспортировки проб.

Миозит/миопатия возникают редко, но могут быть следующего происхождения: инфекционные (при инфицировании *N. caninum*, *Toxoplasma gondii*), иммунные (жевательный миозит, полимиозит), токсические (например, отравление монензином), эндокринные (гипотиреоз, гиперпаратиреоз), врожденные (например, мышечная дистрофия), питательные (например, связанные с потреблением витамина Е или селена) или от перенапряжения (миопатия в результате перенапряжения).

Молочная кислота

Редкие показания. Тест рекомендуется при подозрении на метаболические миопатии, особенно у лабрадоров, для определения степени метаболического ацидоза; для прогноза при тяжелых заболеваниях у животных.

Недостатки: очень важно правильно обращаться с пробой.

Лабораторные исследования. Для определения содержания молочной кислоты используется плазма с добавлением лития гепарина или кровь, собранная в пробирки с ацетатом йода. Можно также использовать пробирки с фторидом.

Нормальный уровень содержания. 10–26 мг/мл.

Критический уровень содержания. Не установлен.

Артефакты. Венозный застой (например, при длительном перекрывании вены), сопротивление животного при проколе вены и недавний прием пищи могут стать причинами значительного увеличения содержания лактата в крови. Плазму необходимо быстро отделить от эритроцитов или кровь должна храниться при температуре 4 °C не более двух часов до того, как плазма будет отделена. При использовании пробирок с ацетатом йода кровь можно держать при комнатной температуре не более двух часов, а затем плазму нужно отделить. Плазма должна храниться в холоде или в замороженном виде. Использование щавелевоуксусной кислоты в качестве антикоагулянта может вызвать искажение результатов. Аспирин, эпинефрин и фенobarбитал могут повлиять на уровень содержания молочной кислоты в крови («Введение в сывороточную химию: артефакты в биологических определениях»).

Причины, вызывающие повышение содержания молочной кислоты. Одной из причин повышенного уровня содержания молочной кислоты у собак является диагностика метаболических миопатий у лабрадоров (Shelton, 1993). Первая проба крови должна быть взята, когда собака находится в состоянии покоя, вторая — после прогулки животного в течение 10–15 минут быстрым шагом. Значительное увеличение содержания лактата по сравнению с нормальными значениями указывает на вероятность этого нарушения. Определение содержания молочной кислоты проводится также для оценки состояния пациентов (обычно тяжело больных) на наличие лактатного ацидоза (Lagutchik et al., 1997) и для того, чтобы прогнозировать их дальнейшее состояние (например, при персистирующем повышении концентрации молочной кислоты прогноз менее благоприятный).

Антитела к ацетилхолиновым рецепторам

Общие показания. Тяжелая псевдопаралитическая миастения может проявляться следующими признаками: слабость, которая усугубляется или не усугубляется при движении, приобретенный мегаэзофагус с сопутствующей слабостью мышечной стенки глотки/гортани, слабые рефлексы века, слабость мышечной стенки глотки/гортани или сочетание этих признаков. Различаются три клинические формы миастении: точечная — отсутствие слабости конечностей, молниеносная, при которой слабость конечностей резко возникает и быстро прогрессирует, и генерализованная — слабость конечностей развивается постепенно

(Dewey et al., 1997). В противоположность тому, что сказано выше, миастения, развивающаяся при движении, не является важным клиническим признаком.

Достоинства: тест является специфическим для тяжелой псевдопаралитической миастении.

Недостатки: у некоторых животных с тяжелой псевдопаралитической миастенией результаты тестов на антитела к ацетилхолиновым рецепторам негативные. У них при исследовании сыворотки иммуноцитохимическими методами иммунные комплексы могут обнаруживаться на нервно-мышечных синапсах, что указывает на присутствие антигенов не к ацетилхолиновым рецепторам, а других антигенов (Shelton et al., 1990). При негативных результатах исследования сыворотки применение методов повторной стимуляции нерва может позволить поставить диагноз даже при точечной миастении (Dewey et al., 1997; Shelton et al., 1990).

Лабораторные исследования. Для проведения анализа необходим 1 мл сыворотки. Проба транспортируется в сухом льду.

Нормальный уровень содержания. Менее 0,6 нмоль/л. Зависимость между концентрацией антител к ацетилхолиновым рецепторам и тяжестью или степенью распространения клинических признаков отсутствует (Dewey et al., 1997).

Критический уровень содержания. Отсутствует.

Препараты, которые могут повлиять на результаты анализа. Кортикостероиды и другие препараты, угнетающие иммунную систему, могут стать причиной ложноотрицательных результатов.

Причины, вызывающие повышение титра. Тяжелая псевдопаралитическая миастения.

Литература

Dewey CW, Bailey CS, Shelton GD, Kass PH, Cardinet GH: Clinical forms of acquired myasthenia gravis in dogs: 25 cases (1988–1995). J Vet Intern Med 1997; 11:50–57.
Jacobs RM, Cochrane SM, Lumsden JH, Norris AM: Relationship of cerebrospinal fluid protein concentration determined by dye-binding and urinary dipstick methodologies. Can Vet J 1990; 31:587–588.
Jamison EM: Chapter one: Reference values for cerebrospinal fluid in healthy dogs. DVSc Thesis, University of Guelph, Ontario, Canada, 1992a.
Jamison EM: Chapter two: Cerebrospinal fluid analysis in dogs with inflammatory central nervous system disease treated with corticosteroids. DVSc Thesis, University of Guelph, Ontario, Canada, 1992b.
Jamison EM, Lumsden JH: Cerebrospinal fluid analysis in the dog: Methodology and interpretation. Semin Vet Med Surg (Small Anim) 1988; 3:122–132.

Микробиологические исследования и инфекционные заболевания

Характерные признаки бактериальной/грибковой/вирусной инфекции и риккетсиоза

• Цитологическое исследование

- Получение образцов и проведение анализа
- Бактериальные инфекции
- Паразитарные заболевания кожи
- Грибковые заболевания
- Вирусные заболевания

• Посев культуры и определение чувствительности к противомикробным препаратам

- Посев бактерий
- Посев грибов

• Серологические тесты на бактериальную инфекцию

- Боррелиоз (болезнь Лайма; *Borrelia burgdorferi*)
- Бруцеллез (*Brucella canis*)
- Лептоспироз (виды *Leptospira*)
- Туляремия (*Francisella tularensis*)

• Серологические тесты на грибковую инфекцию

- Аспергиллез (*Aspergillus fumigatus*)
- Бластомикоз (*Blastomyces dermatitidis*)
- Кокцидиоидомикоз (*Coccidioides immitis*)
- Криптококкоз (*Cryptococcus neoformans*)
- Гистоплазмоз (*Histoplasma capsulatum*)

• Серологические тесты на инфекции, вызываемые простейшими

- Бабезиоз (виды *Babesia*)

Неоспороз (*Neospora caninum*)

Токсоплазмоз (*Toxoplasma gondii*)

Трипаносомоз (болезнь Чагаса; *Trypanosoma cruzi*)

• Серологические тесты на инфекции, вызываемые риккетсиями

- Бартонеллез (*Bartonella henselae*)
- Эрлихиоз собак (*Ehrlichia canis*)
- Эрлихиоз кошек (виды *Ehrlichia*)
- Инфекционная циклическая тромбоцитопения (*Ehrlichia platys*)
- Пятнистая лихорадка Скалистых гор (*Rickettsia rickettsii*)

• Серологические тесты и методы идентификации при вирусных инфекциях

- Чума собак
- Вирусный энтерит
- Инфекционный перитонит кошек
- Вирус иммунодефицита кошек
- Вирус лейкоза кошек

• Диагностика на дирофиляриаз (*Dirofilaria immitis*)

- Цитологическое исследование (тест Кнотта или тест фильтрации)
- Определение титра антигенов половозрелых микрофилярий
- Определение титра антител к микрофиляриям (у кошек)

Инфекционные агенты могут быть обнаружены при цитологическом и гистопатологическом исследовании, посеве культуры, выделении вируса, выявлении антигена или полимеразной цепной реакцией. Обнаружение антител к инфекционным агентам является косвенным доказательством ранее имевшей место инфекции или текущего инфекционного процесса. В этой главе описаны методы получения образцов, диагностические тесты при наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваниях, а также обсуждаются методы интерпретации результатов разных видов исследований и тестов.

ХАРАКТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ/ГРИБКОВОЙ/ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И РИККЕТСИОЗА

Инфекционные заболевания должны учитываться при постановке дифференциального диагноза для большинства патологических процессов, особенно протекающих с повышением температуры или признаками воспаления. При инфекционном заболевании история болезни, осмотр пациента и стандартные клинические исследования редко позволяют поставить диагноз, но они дают возможность врачу осуществить дифференциальный

диагноз и определить дальнейший логический план диагностики.

Данные истории болезни могут усилить подозрения на инфекционное заболевание. При инфекционных заболеваниях с прямой передачей, в частности, заболеваниях органов дыхания (например, герпес-вирус кошек, бордетеллиоз собак) или гастроэнтерите (например, гиардиоз собак и кошек, парвовирусная инфекция собак и кошек) важное значение имеют контакты с другими инфицированными животными или вещами домашнего обихода, которые могут служить источниками инфекции. Подозрение на инфекционное заболевание может возникать при потенциальном контакте с переносчиками (например, кровососущими насекомыми при диروفилариазе; клещами при боррелиозе (виды *Ixodes*), эрлихиозе (*Rhipicephalus sanguineus*), пятнистой лихорадке Скалистых гор (виды *Dermacentor*), бабезиозе (*R. sanguineus*) или при нахождении в определенных ареалах (например, кокцидиодомикоз в юго-западных областях, пятнистая лихорадка Скалистых гор на юго-востоке, бластомикоз в Миссисипи, Миссури и в долинах реки Огайо). Для постановки дифференциального диагноза могут быть полезны сведения о вакцинации, дегельминтизации, о других инфицированных окружающих животных или людях.

Осмотр животного также может указывать на инфекционный характер заболевания. Об этом может свидетельствовать повышенная температура тела. В результате инфекции отмечается увеличение лимфатических узлов по причине реактивной лимфоидной гиперплазии. Гепатоспленомегалия может возникать в результате стимуляции иммунной системы, ослабление которой вызвано хроническими внутриклеточными инфекциями (например, эрлихиоз, бруцеллез). Эндогенный увеит обычно появляется после инфицирования вирусом иммунодефицита кошек, инфекционного перитонита кошек, при токсоплазмозе и системных микозах. Слизисто-гнойные выделения могут быть при первичных или вторичных бактериальных инфекциях. При некоторых инфекционных заболеваниях отмечаются такие специфические признаки, как дендритные язвы (при герпес-вирусе кошек), миклоконическая хорей (при чуме собак) или отек и болезненность яичек (при бруцеллезе собак).

В конечном счете признаки, обнаруженные при клинических исследованиях, могут свидетельствовать об инфекционном заболевании. Нейтрофильный лейкоцитоз, особенно сопровождающийся сдвигом ядра влево или присутствием дегенеративных форм нейтрофилов (гл. 4), отмечается при инфекционных заболеваниях. Для сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, характерна лейкопения с дегенеративным сдвигом ядра влево. Моноцитоз может возникать при персисти-

рующем инфекционном процессе с наличием ряда внутриклеточных инфекционных агентов, которые и являются причиной. Поликлональные (например, при воздействии множества инфекционных причин) или моноклональные гаммопатии (например, возникшие, как правило, в результате опухолевого процесса и редко связанные с эрлихиозом собак) могут свидетельствовать о хронической стимуляции иммунной системы. Наличие нейтрофилов во внутриглазной, спинномозговой, синовиальной жидкостях или в моче является показателем воспаления, вызванного инфекционным агентами.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Общие показания. Цитологическое исследование экссудатов, проб крови, отпечатков тканей, аспиратов или влажного содержимого шерсти проводится при подозрении на бактериальные и грибковые инфекции (и иногда на риккетсиозы и вирусные).

Достоинства: недорогой метод, прост в проведении, иногда позволяет быстро обнаружить и идентифицировать инфекционный агент. Можно определить нормальную флору/источники инфекции по отношению к инфекции (например, интерпретировать относительное количество бактерий и дрожжей в наружном слуховом проходе), а также визуализировать относительное количество микроорганизмов при заборе пробы (при быстром или медленном росте бактерий результаты посева могут быть ошибочными).

Недостатки: инфекционные агенты не всегда могут быть обнаружены (например, при эрлихиозе, инфекциях, вызванных L-формами бактерий), поскольку количество микроорганизмов ниже уровня чувствительности цитологического исследования; иногда необходимо подтвердить предварительный диагноз, поставленный на основании цитологического исследования, с помощью других методов (например, гистопатологического исследования); при цитологическом исследовании ограничены возможности обнаружения вирусных включений, за исключением коротких стадий вирусемии при чуме собак.

Получение образцов и проведение анализа

См. также гл. 16, в которой рассматриваются методы проведения цитологического исследования и цитологическая диагностика.

Бактериальные инфекции

Образец выделений, полученный у животных с подозрением на бактериальную инфекцию, должен быть помещен на предметное стекло, высушен, зафиксирован и окрашен по Граму и по Романовскому (гл. 16). Исследование под микроско-

пом проводится с использованием малого увеличения ($\times 10$), метода иммерсией в масле ($\times 100$) для исследования морфологических особенностей бактерий (например, палочки или кокки) и особенностей при окрашивании по Граму (грамположительные — голубой цвет, или грамотрицательные — розовый цвет, бактерии). Основным недостатком окрашивания по Граму является то, что могут возникнуть затруднения с обнаружением грамотрицательных бактерий, так как фон имеет розовую окраску. При окрашивании препарата по Романовскому проще обнаруживать бактерии (темно-голубой цвет) и исследовать морфологические особенности других клеток (например, характерных для воспалительного процесса). Окрашивание по Граму может быть разнообразным; микроорганизмы, содержащиеся в жидкостях тела, могут окрашиваться иначе, чем те, которые выращены на кровяном агаре. Окрашивание по Граму позволяет выявить грамположительные ветвящиеся нити видов *Actinomyces* и *Nocardia* («Цветной препарат 4С»). Кислотоустойчивые красители могут использоваться для окрашивания *Mycobacterium* spp. и для дифференциации *Nocardia* spp. (кислотоустойчивых) от *Actinomyces* spp.

Обнаружение смешанных бактериальных популяций в экссудатах может указывать на наличие анаэробных бактерий (Dow and Jones, 1987). Они могут продуцировать лецитиназу, которая разрушает нейтрофилы. Следовательно, если при цитологическом исследовании обнаруживается множество бактерий, но мало нейтрофилов, то это свидетельствует о наличии анаэробных бактерий.

У некоторых бактерий имеются характерные морфологические особенности. Если при цитологическом исследовании фекалий собак или кошек с диареей обнаруживаются крупные палочковидные бактерии, содержащие споры, то это указывает на *Clostridium perfringens* («Цветной препарат 4F»; гл. 9). У кошек, обитающих в юго-западных или западных областях США, выявление в аспиратах воспаленных шейных лимфатических узлов биполярно окрашенных грамотрицательных коккообразных бацилл говорит о присутствии *Yersinia pestis*. Наличие спирохет, обнаруживаемых при цитологическом исследовании фекалий животных с диареей, свидетельствует о кампилобактериозе. Выявление спирохет при цитологическом исследовании слизи желудка в рвотных массах предполагает хеликобактериоз.

Для обнаружения клеточных включений при остром хламидиозном конъюнктивите кошек плоской лопаточкой берется соскоб с конъюнктивы, проба распределяется по предметному стеклу, окрашивается по Романовскому и исследуется на наличие в цитоплазме скоплений *Chlamydia* spp.

Морулы *Ehrlichia* spp. редко обнаруживаются в цитоплазме мононуклеарных клеток (*Ehrlichia canis*), нейтрофилов (*Ehrlichia ewingii*) или тромбоцитов (*Ehrlichia platys*). Иногда в эритроцитах собак или кошек могут присутствовать *Haemobartonnella* spp., *Cytauxzoon felis* (только у кошек) и *Babesia* spp.

Паразитарные заболевания кожи

Для визуализации *Cheyletiella* spp. кусочек прозрачной адгезивной ленты аккуратно прикладывается к поверхностям с корками или перхотью и помещается на предметное стекло. Далее шерсть состригается, на кожу и на предметное стекло наносится минеральное масло и с помощью тупого лезвия скальпеля №10 проводится соскоб кожи. Для взятия соскоба с целью обнаружения *Demodex* spp. кожу необходимо зафиксировать и выделить клещей из фолликулов отщипыванием и соскобом выступающего материала. Для обнаружения *Sarcoptes* spp. или *Cheyletiella* spp. проводится более глубокий соскоб (до слабого капиллярного кровотечения) на большей поверхности. Затем материал помещается на предметное стекло и исследуется на наличие клещей с использованием увеличения $\times 10$.

Грибковые заболевания

Для обнаружения дерматофитов шерсть собирается с области повреждения, помещается на предметное стекло и покрывается 10–20-процентным раствором гидроокиси калия для очищения препарата от органических остатков. Потом препарат нагревается (не до кипения) и исследуется под увеличением $\times 10$ или $\times 40$ на наличие гиф, спор, конидий, почкующихся дрожжей и грибковых поражений (например, бугристые или сломанные стержни волос). Увеличение $\times 40$ используется для выявления артростор — плотных скоплений сферических структур, которые могут покрывать стержень волоса («Цветной препарат 3С»). Отсутствие артростор не исключает дерматомикоз. Более чувствительным методом его диагностики является посев культуры (подраздел «Посев грибов»).

Чтобы выявить другие виды грибов, кроме дерматофитов, предпочтительнее вместо исследования влажных препаратов и окрашивания чернилами проводить окрашивание препаратов по Романовскому, например, красителем Райта (гл. 16). Окрашивание по Романовскому также эффективно при обнаружении в экссудатах, спинномозговой жидкости, при цитологическом исследовании аспиратов лимфатических узлов или материала, полученного при транстрахеальной аспирации, таких дрожжей, как *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Coc-*

Вирусные заболевания

При чуме собак обнаружение цитологическим исследованием включений в лимфоцитах, нейтрофилах или эритроцитах («Цветные препараты 2D и 2Е») позволяет поставить диагноз. Но такие включения непостоянны, и поэтому подобный тест не является чувствительным.

ПОСЕВ КУЛЬТУРЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Общие показания. Посев культуры и определение чувствительности к противомикробным препаратам рекомендуются при подозрении на большинство бактериальных инфекций (табл. 15.1), особенно если клинические признаки не исчезают при проведении лечения.

Помните: на коже и слизистых имеется постоянная микрофлора (табл. 15.2); поэтому необходимо предпринимать меры предосторожности, чтобы избежать заражения.

Достоинства: посев культуры обычно позволяет определить наиболее эффективный метод лечения.

Недостатки: необходимо время для роста культуры; некоторые микроорганизмы требовательны к питательным средам или требуют специальных методов культивирования; высокая стоимость; легко контаминировать или инактивировать культуру, что делает результаты непригодными.

ПОСЕВ БАКТЕРИЙ

Получение образцов

Полости тела. Область прокола кожи должна быть обработана так же, как при получении проб крови для посева (см. далее). Если при подозрении на пилоракс или перитонит не удастся аспирировать жидкость, то необходимо провести лаваж (гл. 10). Так как в основном обнаруживается смешанная микрофлора и может выявляться чистая анаэробная микрофлора, то одновременно делаются посевы на аэробную и анаэробную инфекцию.

Сердечно-сосудистая система. Посев крови проводится при подозрении на бактериальный эндокардит или септицемию. У собак с подозрением на эндокардит место прокола в районе крупной вены обрабатывается хирургическими методами с использованием салфеток с йодом и спиртом и в период повышения температуры берутся три пробы крови для посева культуры в течение 24 часов (Calvert and Dow, 1990). При посеве менее трех проб крови шанс получить позитивные результаты

бактерий, наиболее часто обнаруживаемые в разных областях локализации при инфекционных заболеваниях собак и кошек

Наружные покровы

Пиодермия

Staphylococcus aureus/intermedius

Proteus spp.

Pseudomonas spp.

Escherichia coli (обычно вторично к стафилококкам)

Malassezia spp.

Pseudomonas spp.

S. aureus/intermedius

Proteus spp.

Система органов дыхания

Пневмония

Pseudomonas spp.

E. coli

Klebsiella spp.

Pasteurella spp.

Bordetella spp.

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Mycoplasma spp.

Грудная полость

Nocardia spp.

Actinomyces spp.

Pasteurella spp.

Анаэробы

Желудочно-кишечный тракт

Кишечник

Salmonella spp.

E. coli

Мочеполовая система

E. coli

Proteus spp.

Klebsiella spp.

S. aureus/intermedius

Глаза

Конъюнктив и роговица

S. aureus (позитивный и негативный на коагулазу)

Streptococcus spp.

S. epidermidis

E. coli

Proteus spp.

Bacillus spp.

Сердечно-сосудистая система

Аэробы

S. aureus

Бета-гемолитические стрептококки

E. coli

Klebsiella spp.

Pseudomonas spp.

Proteus spp.

Salmonella spp.

Анаэробы

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

Clostridium spp.

(По Greene CE (ed): Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat. Philadelphia, WB Saunders, 1984; and Calvert and Greene: Bacteremia in dogs: Diagnosis, treatment, and prognosis. Comp Cont Ed Pract Vet 1986; 8:179—187.)

значительно снижается. В каждую из двух пробирок с культурой необходимо добавить как минимум по 5 мл крови (*Trypticase Soy Broth*, Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, Ma-

ryland). В одну пробирку должен быть доступ воздуха (для аэробной культуры), а в другую нет (для анаэробной культуры). Нельзя использовать свернувшуюся кровь или кровь с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) или цитрата, так как это снижает выделение микроорганизмов. Если состояние пациента критическое или имеется подозрение на сепсис, то необходимо сделать три посева в течение одного-трех часов до начала проведения антимикробной терапии. Поскольку наиболее часто бактерии попадают в организм через систему органов выделения, у пациентов с неустановленным источником возникновения инфекции часто проводится посев мочи.

Центральная нервная система. Бактериальные инфекции центральной нервной системы (ЦНС) встречаются достаточно редко. Даже при ее наличии низкое содержание микроорганизмов делает малоэффективным цитологическое исследование и посев культуры. Однако при обнаружении в спинномозговой жидкости повышенного количества нейтрофилов и белка (гл. 14) необходимо провести посев на аэробную и анаэробную бактериальную микрофлору, а также тест на чувствительность к противомикробным препаратам. Проба спинномозговой жидкости помещается в транспортную среду и как можно быстрее доставляется в лабораторию. Посев культуры на аэробы и анаэ-

Таблица 15.2

Нормальная бактериальная микрофлора на разных участках тела у собак и кошек

<p>Покровы тела</p> <p>Кожа</p> <p>Аэробы</p> <p><i>Micrococcus</i> spp.</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp.</p> <p><i>Streptococcus</i> spp.</p> <p>Грамотрицательные палочки, включая <i>Pasteurella</i> spp.</p> <p>Дифтеритоподобные</p> <p>Анаэробы</p> <p><i>Clostridium</i> spp.</p> <p>Ушная раковина</p> <p>Аэробы</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp.</p> <p><i>Corynebacterium</i> spp.</p> <p><i>Streptococcus</i> spp.</p> <p>Колиформные</p> <p><i>Bacillus</i> spp.</p> <p>Дрожжи</p> <p><i>Malassezia</i> spp.</p> <p>Система органов дыхания</p> <p>Носовая полость, глотка</p> <p>Аэробы</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp.</p> <p><i>Streptococcus</i> spp.</p> <p><i>Neisseria</i> spp.</p> <p><i>Corynebacterium</i> spp.</p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Lactobacillus</i> spp.</p> <p><i>Proteus</i> spp.</p> <p>Анаэробы</p> <p><i>Clostridium</i> spp.</p> <p><i>Bifidobacterium</i> spp.</p> <p><i>Propionibacterium</i> spp.</p> <p><i>Fusobacterium</i> spp.</p> <p><i>Bacteroides</i> spp.</p> <p>Трахея</p> <p><i>Streptococcus</i> spp.</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp.</p> <p><i>Pasteurella</i> spp.</p> <p><i>Klebsiella</i> spp.</p> <p><i>Corynebacterium</i> spp.</p> <p>Глаза</p> <p>Роговица и конъюнктив</p> <p>Аэробы</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp. (позитивные и негативные на коагулазу)</p>	<p>Негемолитические, альфа- и бета-гемолитические стрептококки</p> <p><i>Bacillus</i> spp.</p> <p><i>Pseudomonas</i> spp.</p> <p><i>E.coli</i></p> <p><i>Corynebacterium</i> spp.</p> <p><i>Neisseria</i> spp.</p> <p><i>Moraxella</i> spp.</p> <p>Желудочно-кишечный тракт</p> <p>Ротовая полость и фекалии</p> <p>Аэробы</p> <p>Грам+ <i>Streptococcus</i> spp.</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp.</p> <p><i>Bacillus</i> spp.</p> <p><i>Corynebacterium</i> spp.</p> <p>Грам- Enterobacteriaceae (особенно <i>E.coli</i>, <i>Enterobacter</i> spp. и <i>Klebsiella</i> spp.)</p> <p><i>Pseudomonas</i> spp.</p> <p><i>Proteus</i> spp.</p> <p><i>Neisseria</i> spp.</p> <p><i>Moraxella</i> spp.</p> <p>Анаэробы</p> <p>Грам+ <i>Clostridium</i> spp.</p> <p><i>Lactobacillus</i> spp.</p> <p><i>Propionibacterium</i> spp.</p> <p><i>Bifidobacterium</i> spp.</p> <p>Грам- <i>Bacteroides</i> spp.</p> <p><i>Fusobacterium</i> spp.</p> <p><i>Veillonella</i> spp.</p> <p>Другие спирохеты</p> <p><i>Mycoplasma</i> spp.</p> <p>Дрожжи</p> <p>Мочеполовая система</p> <p>Дистальный отдел мочеиспускательного канала и препуций</p> <p>Грам+ <i>S.aureus</i></p> <p><i>S.epidermidis</i></p> <p><i>Streptococcus</i> spp.</p> <p><i>Mycoplasma</i> spp.</p> <p><i>Bacillus</i> spp.</p> <p><i>Corynebacterium</i> spp.</p> <p>Грам- <i>Flavobacterium</i> spp.</p> <p><i>Haemophilus</i> spp.</p> <p><i>Moraxella</i> spp.</p> <p><i>Pasteurella</i> spp.</p> <p><i>Klebsiella</i> spp.</p>
---	--

(По Greene CE (ed): Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat. Philadelphia, WB Saunders, 1984.)

робы проводится при подозрении на бактериальную инфекцию ЦНС.

Глаза. Материал для посева с конъюнктивы собирается влажным стерильным тампоном. При необходимости посева на внутриглазную микрофлору делается прокол глаза.

Желудочно-кишечный тракт. Иногда у животных отмечается первичный бактериальный гастроэнтерит. К основным причинам его возникновения относятся *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *C. perfringens* и *E.coli*. Однако эти микроорганизмы также могут быть выделены и у здоровых животных. *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. могут вызвать диарею в тонком отделе кишечника или смешанную диарею; *C. perfringens* обычно обуславливает диарею в толстом отделе кишечника. Для получения оптимальных результатов исследования в лабораторию необходимо отправить примерно 2–3 г свежих фекалий. Если невозможно их быстро доставить, проконсультируйтесь в лаборатории, какова нужная транспортная среда. Так как для этих возбудителей необходимы особые методы культивирования, то следует сообщить в лабораторию о подозреваемом патогене. Позитивные результаты посева культуры на *C. perfringens* не являются доказательством того, что это стало причиной заболевания, так как не все формы этих бактерий продуцируют энтеротоксин.

Мочеполовая система. Для посева лучше использовать образцы мочи, полученные при проколе мочевого пузыря. Если у пациента отмечается тяжелая тромбоцитопения ($< 50\,000/\text{мкл}$) или нет возможности провести прокол мочевого пузыря, то пробу можно получить при катетеризации или взяв среднюю порцию мочи при мочеиспускании (необходим количественный посев). Выделение бактерий должно всегда оцениваться одновременно с исследованием осадка мочи. Редко при трудно диагностируемых инфекциях мочевых путей требуется расщепление и посев образца стенки мочевого пузыря, полученного при биопсии. Камни необходимо измельчить в стерильной ступке и сделать посев. При пиурии на фоне отсутствия камней, масс и аэробных бактерий следует сделать посев на *Mycoplasma* spp. и *Candida* spp.

Для посева на микрофлору предстательной железы рекомендуется провести посев третьей фракции эякулята (предпочтительнее) или массаж предстательной железы. Посев второй фракции эякулята делается для получения посева на микрофлору яичек. Также можно проводить посев материала, полученного при аспирации или биопсии предстательной железы или яичек. У собак с подозрением на абсцесс предстательной железы нельзя

проводить массаж предстательной железы и аспирацию или биопсию. Получение образцов дистальной части мочеиспускательного канала для проведения количественного посева до и после эякуляции позволит избежать путаницы в отношении загрязнения проб эякулята в мочеиспускательном канале. Посев мочи или секрета предстательной железы редко дает эффект.

Кожные покровы и ушная раковина. При поверхностной пиодермии с поврежденной поверхностью удаляется шерсть, но дезинфекция не проводится. С помощью тонкой стерильной иглы пуштула вскрывается и делается посев гнояного содержимого с тампона.

При глубокой пиодермии с поврежденной поверхности удаляется шерсть и проводится дезинфекция площади антисептиком. Для выделения экссудата делается нажим на место повреждения и экссудат собирается на тампон. Поцедуру необходимо проводить в стерильных перчатках.

Для проведения посева микрофлоры ушной раковины стерильная конусная насадка отоскопа вводится до уровня горизонтального канала и через нее тампоном берется образец. При подозрении на инфекцию среднего уха животному дается наркоз, и материал для посева берется путем прокола барабанной перепонки и проникновением в барабанную полость стерильной иглы для пункции спинномозговой жидкости, которая вводится через коническую насадку отоскопа.

Опорно-двигательный аппарат. В норме в мышечно-костных тканях микрофлора отсутствует. Собакам, у которых при рентгенографическом исследовании обнаруживается спондилит дисков, необходимо провести серологическое исследование на *Brucella canis* (подраздел «Серологические тесты на бактериальную инфекцию»). Материал для посева микрофлоры межпозвоночных суставов может быть получен путем аспирации под контролем флюороскопии или во время декомпрессионной хирургии позвоночника. В большинстве случаев спондилит дисков развивается после распространения бактерий с током крови из источника, находящегося вне позвоночника. У пациентов со спондилитом дисков обычно проводится посев крови и мочи; обычно обнаруживаются *Staphylococcus* spp.

Собакам и кошкам с гнойным артритом (с наличием или отсутствием бактерий при цитологическом исследовании) необходимо провести посев синовиальной жидкости на аэробную инфекцию и на *Mycoplasma* spp. (гл. 10). Вероятность позитивных результатов посева увеличивается, если в синовиальной жидкости содержатся дегенеративные формы нейтрофилов. Обычно, используя стан-

дартные методы посева культуры, не удается культивировать L-формы бактерий из синовиальной жидкости. По сравнению с проведением только посева синовиальной жидкости большей чувствительностью обладает использование образцов биопсии синовиальной жидкости для посева и для гистопатологического исследования. У собак с болезнью Лайма в суставной жидкости практически никогда не обнаруживается *Borrelia burgdorferi*.

При остеомиелите посев материала из свищевого канала обладает меньшей чувствительностью по сравнению с посевом материала из пораженной кости. При инфекционном миозите посев делается редко, за исключением случаев, когда имеются подозрения на анаэробную инфекцию (например, на *Clostridium* spp.) на основании присутствия неприятного запаха, подкожной эмфиземы или эмпиемы. При других инфекционных миопатиях (например, токсоплазмозе и лептоспирозе) лучше проводить серологическую диагностику.

Система органов дыхания. Образцы тканей нижних воздухоносных путей лучше всего получать при транстрахеальной аспирации или бронхоальвеолярном лаваже во время бронхоскопии. Можно проводить аспирационную биопсию легких тонкой иглой, но это опасная процедура (гл. 11). У некоторых клинически здоровых животных бактерии могут быть выделены из трахеи. Такая бактериальная флора скорее всего является непостоянной; наиболее часто выделяемые бактерии перечислены в табл. 15.2. Поскольку многие микроорганизмы, обнаруживаемые у здоровых животных, могут вызывать воспаление нижних воздухоносных путей, то все пробы, полученные при транстрахеальной аспирации, должны быть изучены при посеве на антимикробную чувствительность и при цитологическом исследовании (необходимо искать чешуйчатые клетки, покрытые бактериями: они указывают на заражение ротовой полости и глотки; фото. 7). Наличие бактерий имеет большое значение, если одновременно обнаруживается воспаление с преобладанием нейтрофилов. У животного с клиническими признаками респираторного заболевания *Mycoplasma* spp. были выделены в чистой культуре из нижних воздухоносных путей (Randolph et al., 1993b; Randolph et al., 1993a). Посев на *Mycoplasma* spp. должен проводиться из всех проб, полученных при транстрахеальной аспирации, которые нужно транспортировать в лабораторию в среде Амиеса или в модифицированной бактериальной транспортной среде Стюарта. Необходимо давать в лабораторию специальный запрос на посев культуры на *Mycoplasma* spp.

Образцы для посева на микрофлору носовой полости лучше всего получать при ее лаваже, биопсии или путем введения тампона через стерильную коническую насадку отоскопа (гл. 11). Материал для посева на микрофлору глотки берется с тампона, взятого во время фарингоскопии. Из-за богатой нормальной микрофлоры носовой полости и носоглотки могут возникнуть трудности с интерпретацией результатов посева на их микрофлору (табл. 15.2).

Транспорт образцов. Если при посеве на аэробы тампон остается влажным и посев может быть проведен в течение трех часов, то не требуется специальной транспортной среды. Однако часто применяются тампоны, содержащие жидкую (Culturette, American Scientific Products, McGaw Park, Illinois) или гелеобразную (Solid phase transport media (Port-a-Cul), Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, Maryland) транспортную среду. Стандартные культуры могут надежно храниться в транспортной среде при комнатной температуре до четырех часов. При более длительном хранении возникает потенциальная угроза избыточного роста микроорганизмов по причине различной интенсивности их роста. В охлажденном состоянии стандартные образцы могут храниться в транспортной среде в течение как минимум двух дней, а пробы тканей на холоде — до двух дней. Жидкости (например, моча) надежно хранятся при комнатной температуре в течение одного-двух часов, в холоде — в течение 24 часов, а в холоде и в транспортной среде — 72 часа (Jones, 1990). Посев жидкости, перевозимой в транспортной среде, на количественную культуру не даст точных результатов из-за артефактного разведения.

Для посева на анаэробные бактерии жидкость должна быть аспирирована в шприц, просвет иглы закупорен резиновой крышечкой и в течение 10 минут после забора проба помещена в питательную среду. Можно использовать транспортную среду (Anaerobic culturette, Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, Maryland), но это нежелательно для прихотливых *Bacteroides* spp. и *Fusobacterium* spp. С учетом этих ограничений пробы могут храниться в холоде в соответствующей среде в течение двух дней.

Лабораторные исследования. При посеве на кровяном агаре в чашке Петри вырастают практически все бактериальные патогены. Часто применяют чашки Петри, содержащие одновременно кровяной агар и агар Мак-Конки. Наиболее используемой средой для анаэробных бактерий является тиогликолат. При наличии свободного времени и необходимого оборудования исследования

можно проводить самостоятельно в клинике, а не отдавать пробы в специализированную лабораторию. За исключением исследований крови и фекалий посев большинства культур можно проводить в клинике. Для получения более подробной информации относительно необходимого оборудования и организации работы микробиологической лаборатории в клинике читателям рекомендуется ознакомиться с соответствующей литературой (Hirsh and Ruehl, 1986).

Тест на чувствительность. Тест на чувствительность дает возможность определить *in vitro* эффективность выбранной концентрации противомикробных препаратов. Используются два теста: последовательных разведений и дискодиффузионный.

Тест последовательных разведений. Это количественный тест, с помощью которого можно определить минимальное количество антибиотика, необходимое для предотвращения роста микроорганизма — минимальной подавляющей концентрации (МПК). Количественное определение чувствительности необходимо в случаях, когда нужно очень точно определить дозировку противомикробных средств (например, при назначении гентамицина) или при непригодных, сомнительных или неточных результатах дискодиффузионного теста (например, при медленно растущих микроорганизмах, для подтверждения чувствительности к полимиксинам, подтверждения чувствительности или устойчивости к вводимым дозам аминогликозидов). К другим показаниям относятся анаэробные культуры и исследование на синергизм или антагонизм между противомикробными препаратами.

Достоинства: тест может быть эффективным, даже если дискодиффузионный тест предполагает противоположное (например, антибиотики, концентрирующиеся в моче).

Недостатки: высокая стоимость; нельзя проводить тесты в клинике; необходимо подтверждать, возможно ли использование необходимых концентраций некоторых антибиотиков. В идеальном случае концентрация препаратов в крови должна быть выше более чем в четыре раза по сравнению с МПК, а концентрация препаратов в моче выше МПК в 10–20 раз. Чувствительность наиболее часто используемых противомикробных препаратов к МПК может быть определена в редких случаях, так как эти методы базируются на концентрациях в крови и моче.

Дискодиффузионный тест. Этот метод наиболее широко используется в клинической практике (например, метод Кирби-Бауера). Отмечается зона угнетения роста бактерий вокруг диска, содержа-

щего определенное количество антибиотика. Это качественный анализ, который позволяет отнести микроорганизмы к категории чувствительных, промежуточных или устойчивых микроорганизмов.

Достоинства: тест прост в проведении и подходит для большинства стандартных культур микроорганизмов, можно проводить в клинике и пригоден для быстро растущих микроорганизмов (например, *Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus aureus*).

Недостатки: тест не подходит для медленно растущих микроорганизмов и анаэробов; не позволяет точно определить чувствительность плохо диффундирующих антибиотиков (например, полимиксинов); необходимо стандартизировать факторы, которые влияют на результаты теста (например, рН и толщина среды, концентрация микроорганизмов и время выращивания в термостате). Во избежание ошибок в постановке диагноза следует соблюдать все соответствующие процедуры.

Артефакты. Артефакты возникают в результате неправильного получения пробы (например, несоответствующая проба или ее загрязнение), нарушения правил транспортировки пробы, невозможности предупредить лабораторию о подозреваемых патогенах (например, *Salmonella* spp., анаэробных бактериях, *Campylobacter* spp и *Mycoplasma* spp.), при недавнем лечении антибиотиками и применении методов культивирования, подходящих скорее для вторичных, чем для медленно растущих первичных патогенов (например, при недостаточном периоде выращивания культуры). Иногда культуру прихотливых анаэробов не удастся вырастить по причине короткого, казалось бы, незначительного воздействия кислорода или отсутствия возможности использовать срезы с восстанавливающими кислород веществами.

Интерпретация результатов. Для правильной интерпретации результатов необходимо распознавать нормальную микрофлору (табл. 15.2). Предварительная идентификация может быть проведена через 18–24 часа, а чувствительность к антибиотикам определяется через 36–48 часов. Большинство аэробных микроорганизмов и факультативной микрофлоры идентифицируется в течение пяти дней; для идентификации анаэробов или *Mycoplasma* spp. может дополнительно потребоваться два-три дня.

Основные бактериальные патогены, характерные для разных систем, перечислены в табл. 15.1. Обратите внимание на совпадения между резидентной и патогенной микрофлорой.

Основным патогеном, обнаруживаемым на коже собак с пиодермой, является *Staphylococcus*

intermedius. Грамотрицательные микроорганизмы могут являться источником инфекции при поверхностной пиодермии, и вторичной микрофлорой к *S. intermedius* при глубокой пиодермии.

У собак и кошек первичный бактериальный ринит отмечается редко, но может возникать при заражении *B. bronchiseptica*, *Mycoplasma* spp. и *Chlamydia psittaci* (у кошек). Первичная бактериальная пневмония развивается при инфицировании *Bordetella bronchiseptica* или *Mycoplasma* spp., тогда как другие микроорганизмы обычно являются вторичной микрофлорой при вирусных инфекциях или в результате аспирации.

Наличие бактериального роста при посеве проб мочи, взятых при проколе мочевого пузыря, имеет большое значение, так как в норме для мочевого пузыря характерна стерильность. Однако результаты посева мочи лучше всего интерпретировать в соответствии с результатами анализа мочи. Если бактериальный рост отмечается при отсутствии значительной пиурии (гл. 7), то необходимо рассмотреть вероятность контаминации пробы, неправильной ее транспортировки или наличия заболеваний, вызывающих угнетение иммунной системы (например, гиперандренокортицизма, сахарного диабета, вирусного иммунодефицита кошек). При посеве мочи на количественную культуру, полученной при катетеризации или при взятии средней порции при мочеиспускании, значительным считается содержание микроорганизмов 100 000 колоний/мл или больше. Более низкие концентрации могут иметь значение при хронических инфекциях или у самок. При посеве проб секрета предстательной железы, полученного при эякуляции, диагноз на инфекцию ставится при содержании в образцах бактерий, превышающем содержание бактерий в пробах, взятых из мочеиспускательного канала, в 100 и более раз (Ling et al., 1983). Посев аспиратов предстательной железы может дать более точные результаты.

При интерпретации результатов посева крови могут возникнуть затруднения. Ложные позитивные результаты отмечаются в результате контаминации нормальной микрофлорой кожи, включая *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., стафилококки, негативные по коагулазе, дифтериеподобные анаэробы, стрептококки и *Clostridium* spp. Выделение одного и того же микроорганизма из двух и более посевов четко указывает на его патогенность, тогда как наличие роста микроорганизмов только при одном посеве не так однозначно, за исключением случаев, когда эти патогенные бактерии вряд ли могут присутствовать в результате контаминации.

В норме спинномозговая и синовиальная жидкости не содержат микроорганизмов; наличие любого роста бактерий при посеве пробы, полученной с соблюдением асептики, имеет большое значение.

Посев грибов

Получение образцов. Для посева дерматофитов шерсть выстригается с пораженной области, стержни волос выдергиваются пинцетом и используются для посева на дерматофитной контрольной среде (*Dermatophyte test media*, Pittman Moore, Mundelein, Illinois.) или на среде *Derm Duet* (*Derm duet*, Bacti Lab., Mountain View, California).

Для диагностики подкожных и глубоких грибковых инфекций лучше всего проводить цитологическое или гистопатологическое исследование с серологическим исследованием или без него. Если не удастся идентифицировать микроорганизмы, то можно сделать посев с кожных поражений, но из-за избыточного роста постоянной бактериальной микрофлоры и грибов это редко дает положительные результаты. Место поражения обрабатывается так же, как при проведении посева на дерматофиты, и посев производится на среду Сабурауда и Микозовую среду.

Интерпретация результатов. С кожной поверхности могут выделяться такие сапрофитные грибы, как *Alternaria* spp., *Cladosporium* spp., *Aspergillus* spp. и *Fusarium* spp. Наиболее распространенными дерматофитами являются *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* и *Trichophyton mentagrophytes*. Дерматофиты обычно через четыре-пять дней окрашивают дерматофитную контрольную среду в красный цвет, сапрофитные грибы вызывают покраснение агара через 12–14 дней, поэтому важно ежедневно проверять среду. Диагноз должен подтверждаться микроскопическим исследованием культуры.

При посеве системных и подкожных грибов на среде Сабурауда для того, чтобы начался рост культуры, может потребоваться две недели.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Боррелиоз (болезнь Лайма; *Borrelia burgdorferi*)

Общие показания. Собаки, обитающие в районах, эндемичных для клещей рода *Ixodes*, или у которых после пребывания в таких районах отмечается лихорадка, хромота, гломерулонефрит (Dambach et al., 1997) или гнойный асептический полиартрит, должны быть исследованы на наличие антител к *B. burgdorferi*. Необходимо провести серологический тест у собак с заболеванием ЦНС, почек и миокарда.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие в сыворотке антитела выявляют иммунофлюоресцент-

вым анализом, анализом ELISA и иммуноблоттингом.

IgM и IgG-антитела к *B. burgdorferi* могут обнаруживаться в сыворотке собак. Титры, которые считаются значительными, варьируют в зависимости от применяемых в лаборатории методов и используемого анализа. Оба класса антител могут месяцами персистировать в сыворотке после инфицирования *B. burgdorferi*. ELISA считается более чувствительным и специфичным анализом по сравнению с иммунофлюоресцентным. При проведении обоих этих анализов возможна перекрестная реактивность антигенов *B. burgdorferi* с другими спирохетами; таким образом, позитивный титр не подтверждает наличие *B. burgdorferi*. Некоторые непатогенные штаммы *B. burgdorferi* вызывают образование антител, но не клинически проявляющееся заболевание (Breitschwerdt, 1992). У ряда собак при остром течении болезни Лайма результаты первичного серологического исследования негативные; повышение титра антител может указывать на недавнее инфицирование. Однако у здоровых животных антитела образуются так же, как и у животных с клиническими проявлениями заболевания. Из-за этих факторов трудно интерпретировать титр антител в сыворотке. Наличие в сыворотке антител к *B. burgdorferi* указывает только на инфекцию *B. burgdorferi*, но не на заболевание. У клинически здоровых животных обнаруживались титры антител 1:1 000 и выше. У некоторых собак с подозрением на заболевание нервной системы, развившееся вторично при болезни Лайма, в спинномозговой жидкости выявлялись более высокие титры антител по сравнению с сывороткой. С помощью иммуноблоттинга можно дифференцировать антитела после вакцинации от антител, возникших при болезни Лайма (Jacobsen et al., 1996). Однако позитивные результаты иммуноблоттинга без проведения дополнительных тестов не подтверждают наличие заболевания.

Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения микроорганизма при посеве культур, гистопатологическом исследовании тканей или при проведении полимеразной цепной реакции. Предварительный диагноз на болезнь Лайма у собак может быть поставлен с учетом соответствующих клинических признаков, истории болезни и результатов лабораторных исследований, а также при позитивных серологических тестах и эффективности лечебных мероприятий.

Бруцеллез (*Brucella canis*)

Общие показания. Животные с нарушением функции репродуктивной системы, лимфаденомегалией, гиперглобулинемией, спондилитом дисков или увеитом должны пройти тесты на наличие антител к *B. canis*.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие антитела обнаруживаются в сыворотке экспресс-методом агглютинации на стекле, реакцией агглютинации в пробирке (РА), иммунодиффузии в агаровом геле и методом ELISA (Carmichael and Shin, 1996).

Экспресс-метод агглютинации на стекле и РА — показательные методы. Для того чтобы исключить гетерологичные агглютинины IgM, которые являются основной причиной ложнопозитивных результатов, эти тесты должны проводиться с 2-меркаптоэтанолом. Ложнопозитивные результаты РА с меркаптоэтанолом могут происходить в результате аутоагглютинации в гемолизированных пробах. Наиболее специфичным тестом на антитела является иммунодиффузия в агаровом геле с цитоплазматическими антигенами; наиболее чувствительная — иммунодиффузия с антигенами клеточной стенки. Из-за неспецифических реакций преципитирующих антител позитивные результаты иммунодиффузии с антигенами клеточной стенки трудно интерпретировать.

Минимальное время между инфицированием и позитивными результатами тестов варьирует в зависимости от используемого теста, но у большинства зараженных животных позитивные результаты РА с 2-меркаптоэтанолом и иммунодиффузии в агаровом геле отмечаются через четыре недели после инфицирования. Сравнение титров, полученных в разных лабораториях при РА с 2-меркаптоэтанолом, не имеет особого значения; однако титры от 1:50 до 1:100 обычно вызывают подозрение, а титры 1:200 коррелируют с выделением *B. canis* при посеве крови (Carmichael and Shin, 1996). После прекращения бактериемии титры при РА с 2-меркаптоэтанолом в течение нескольких недель быстро снижаются до значений менее 1:200 и остаются низкими (1:25—1:50) в течение шести месяцев и более. При иммунодиффузии в агаровом геле антитела к внешним антигенам персистируют несколько недель, а антитела к внутренним (цитоплазматическим) антигенам — до 12 месяцев после прекращения бактериемии. Хотя у таких животных отсутствует бактериемия, в отдельных органах может обнаруживаться *B. canis* (например, в придатках яичка и предстательной железе).

Предварительный диагноз может быть поставлен на основании позитивных результатов РА с 2-меркаптоэтанолом, используемой в качестве показательного теста; он подтверждается на основании позитивных результатов посева крови или иммунодиффузии в агаровом геле. При негативных результатах посева крови или иммунодиффузии в агаровом геле бруцеллез практически исключается. При негативных результатах РА с 2-меркапто-

этанолом у собаки с серьезными подозрениями на бруцеллез необходимо провести повторный анализ через четыре недели для исключения возможности ранних этапов развития инфекции.

Для постановки окончательного диагноза необходимо выделить *B. canis*, однако это не всегда удается сделать. Хотя идеально проведение посева крови, это неудобный и дорогостоящий метод. У самцов также можно делать посев мочи и эякулята. Рост обычно отмечается через семь дней, но культуру необходимо сохранять в течение трех-четырех недель, перед тем, как исключить рост. Рекомендуется проводить как минимум три посева образцов, полученных с интервалом в несколько дней.

Лептоспироз (виды *Leptospira*)

Общие показания. Серологические тесты на антитела к *Leptospira* spp. необходимо проводить животным с недиагностируемой лихорадкой, экхимозами, рвотой, диареей, болью в мышцах, увеитом, кашлем, диспноэ, болью в почках, тромбоцитопенией, почечной недостаточностью (особенно острой) или повышенной активностью ферментов печени. К наиболее часто обнаруживаемым у собак сероварам относятся *Leptospira canicola*, *L. icterohaemorrhagiae*, *L. grippotyphosa*, *L. bratislava*, *L. pomona* (Rentko and Ross, 1992).

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие антитела обнаруживаются в сыворотке с помощью реакции микроскопической агглютинации, методом ELISA (IgM и IgG) и реакцией микроскопической микрокапсулярной агглютинации. Большинство диагностических лабораторий используют реакцию микроагглютинации (Bolin, 1996). Основным недостатком серологических тестов является то, что трудно определить, присутствуют ли позитивные титры из-за активного инфекционного процесса, ранее имевшей место инфекции или в результате вакцинации.

При реакции микроагглютинации антитела выявляются в период от нескольких дней до нескольких недель после заражения. Большинство лабораторий проводят исследование на множество сероваров. Между некоторыми сероварами существует перекрестная реактивность; серовар с наивысшим титром, возможно, и является сероваром, вызывающим инфекцию. У собак при остром течении инфекции результаты реакции микроагглютинации часто негативные; собаки с клиническими признаками, указывающими на лептоспироз, но с негативными результатами реакции микроагглютинации должны повторно пройти тест через две-четыре недели; обнаружение позитивных титров свидетельствует о начавшейся инфекции. Это под-

тверждает увеличение титра антител в течение двух-четырех недель в четыре раза. Вакцинация может стать причиной позитивных титров при проведении реакции микроагглютинации.

Титры IgM, определяемые ELISA, позитивные через одну неделю после заражения, достигают максимальных значений через 14 дней и далее снижаются (Greene and Schotts, 1990). Титры IgG, определяемые ELISA, обычно позитивные через две-три недели после заражения и достигают максимальных значений через месяц. После вакцинации отмечается повышение титров IgG, определяемых ELISA, и низкие титры или негативные результаты исследования ELISA на IgM; таким образом, ELISA считается более эффективным при дифференциации антител, образовавшихся в результате естественного инфекционного процесса, от антител после вакцинации по сравнению с реакцией микроагглютинации (Greene and Schotts, 1990).

Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения микроорганизма при микроскопическом исследовании мочи в темном поле, при фазово-контрастной микроскопии или при посеве культуры. Однако исследование мочи на наличие лептоспир малоэффективно. Обнаружение спирохет при гистопатологическом исследовании почечной ткани позволяет поставить предварительный диагноз, который может быть подтвержден при посеве образцов ткани. При остром течении заболевания лептоспиремия отмечается через срок от нескольких дней до двух недель после инфицирования, и в этот период лептоспиры иногда могут культивироваться при посеве крови. Можно проводить посев мочи, но из-за периодической эмиссии нужен повторный посев. Сочетание сероконверсии, наличия IgM-антител или повышения титров антител, соответствующих клинико-патологических нарушений и клинических признаков указывает на клиническое течение лептоспироза.

Туляремия (*Francisella tularensis*)

Редкие показания. Исследования на туляремию должны проводиться у животных с эндемичных к этому заболеванию территорий, у которых отмечается лихорадка, лимфаденомегалия, потеря веса или изъязвление в ротовой полости, особенно если у них были обнаружены клещи, их кормили мясом кролика и имеется потенциальная возможность заражения людей. Туляремия — прямой зооноз и передается людям от клинически больных кошек.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Антитела определяются в сыворотке с использованием РА в пробирке. В человеческой сыворотке была выявлена перекрес-

ная реактивность с *Brucella abortus* и некоторыми штаммами *Proteus vulgaris*. Период между заражением и обнаружением положительных титров не установлен. Предварительный диагноз можно поставить при однократно определенном титре 1:80 или выше или при увеличении титра в четыре раза при остром течении заболевания по сравнению с периодом выздоровления (три недели позже). Окончательный диагноз ставится на основании выделения бактерий при посеве образцов крови или обнаружения их в тканях методом иммунофлюоресценции.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ НА ГРИБКОВУЮ ИНФЕКЦИЮ

Аспергиллез (*Aspergillus fumigatus*)

Общие показания. Собакам и кошкам с заболеванием носовой полости или легких можно провести серологическое исследование на антитела к *A. fumigatus*; у кошек заболевание встречается реже, чем у собак. Результаты интерпретируются в соответствии с цитологическим, рентгенографическим, гистопатологическим исследованиями и данными посева.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие антитела определяются в сыворотке иммунодиффузией в агаровом геле, противоточным иммуноэлектрофорезом и методом ELISA (Sharp, 1990). Наличие антител в сыворотке может указывать на воздействие бактерий или на инфекционный процесс. У многих собак с аспергиллезом носовой полости отмечаются ложнонегативные результаты. Не рекомендуется проводить мониторинг титров для определения эффективности лечения, так как у некоторых собак после курса лечения титры персистируют в течение 12 месяцев и дольше.

Обнаружение на рентгенографическом снимке разрушения носовой раковины указывает на аспергиллез или на опухоль носовой полости. Только цитологическое исследование («Цветной препарат 3D») и посев образца экссудата из носовой полости не позволяют поставить диагноз, так как у больных животных грибковые элементы могут не обнаруживаться, тогда как у здоровых могут присутствовать (включая собак с опухолями носовой полости). Иногда этот микроорганизм трудно культивировать из аспергилломы (шарообразной массы из мицелия и клеточного детрита). Для обнаружения микроорганизма лаваж носовой полости малоэффективен. Рекомендуется проводить биопсию носовой полости (гл. 11). Окончательный диагноз должен ставиться на основании, во-первых, обнаружения при гистопатологическом исследовании инвазии в ткань, во-вторых, при наличии аспергилломы, выявленной серологически-

ми исследованиями и результатами посева, подтверждающими инфекцию, или, в-третьих, серологическими и рентгенографическими (т.е. наличие лизиса кости) исследованиями, подтверждающими инфекцию. В редких случаях, при диссеминированном течении заболевания может быть эффективно цитологическое исследование аспиратов пораженных участков ткани. Если не удается выявить микроорганизм в пробах, взятых при биопсии через ноздри, то позитивные результаты серологических тестов могут подтвердить данные, полученные при диагностическом хирургическом вмешательстве.

Бластомикоз (*Blastomyces dermatitidis*)

Общие показания. Серологическое исследование на антитела к *B. dermatitidis* должно проводиться у собак, обитающих на эндемичных к этому заболеванию территориях, у которых отмечается лихорадка, потеря веса, интерстициальное легочное заболевание, лимфаденомегалия, увеит/слепота, язвенные или иссушающие поражения кожи, недиагностируемое заболевание предстательной железы или семенников, внутричерепные заболевания, остеомиелит или, реже, заболевание почек, при которых этот микроорганизм не обнаруживается цитологическим, гистопатологическим исследованиями, а также посевом культуры. У кошек, обитающих на эндемичных территориях, исследование на антитела к *B. dermatitidis* может проводиться при наличии интерстициального легочного заболевания, внутричерепных заболеваний, лимфаденомегалии, язвенных или иссушающих поражений кожи или увеита/слепоты.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие антитела обнаруживаются в сыворотке методами иммунодиффузии в агаровом геле, противоточным иммуноэлектрофорезом и методом ELISA (Legendre, 1990). Так как для собак не характерно субклиническое течение инфекции, то позитивные результаты серологического исследования имеют большое значение. Ложноотрицательные результаты могут отмечаться у животных при подостром течении или при более длительном течении болезни, вызывающем угнетение иммунной системы. У многих кошек с бластомикозом результаты серологического исследования отрицательные. После успешного лечения титры антител не всегда становятся негативными.

Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения дрожжей при цитологическом, гистопатологическом исследованиях или при посеве культуры грибов. Часто микроорганизмы выявляются при исследовании мазков-отпечатков, полученных с кожных поражений, а также материала,

взятого при аспирации увеличенных лимфатических узлов; реже они обнаруживаются в пробах, полученных при транстрахеальной аспирации, биопсии легких или в пробах мочи. Для роста культуры требуется 10–14 дней, и этот метод менее эффективен по сравнению с цитологическим исследованием или исследованием проб, полученных при биопсии. При рентгенографическом исследовании обычно выявляются диффузное узловое интерстициальное легочное заболевание и прикорневая лимфаденомегалия. Предварительный диагноз ставится на основании положительных результатов серологического исследования в сочетании с соответствующими клиническими признаками и отклонениями при рентгенографическом исследовании.

Кокцидиоидомикоз (*Coccidioides immitis*)

Общие показания. Исследование на антитела к *C. immitis* проводится у собак, обитающих на эндемичных территориях, у которых отмечается легочное интерстициальное заболевание, лихорадка неустановленного генеза, прикорневая лимфаденопатия, остеомиелит, увеит, перикардит и узелковые или язвенные поражения кожи, при которых микроорганизм не обнаруживается цитологическим, гистопатологическим исследованиями или посевом культуры. У кошек заболевание встречается редко и сопровождается узелковыми или язвенными поражениями кожи, легочным интерстициальным заболеванием, остеомиелитом, увеитом и заболеванием ЦНС.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие антитела определяются в сыворотке реакцией связывания комплемента (РСК), иммунодиффузией в агаровом геле и пробирочными тестами с преципитирующими антителами. Последние тесты позволяют выявить IgM-антитела; при проведении иммунодиффузии в агаровом геле выявляются IgG-антитела (Barsanti and Jeffrey, 1990). При проведении тестов с преципитирующими антителами ложноположительные результаты отмечаются в ранние этапы инфекционного процесса (< 2 недель), при хронической инфекции, при быстро прогрессирующей острой инфекции и при первичном кожном кокцидиоидомикозе. Ложноположительные результаты при проведении РСК возникают при наличии антикомплемента в сыворотке при бактериальном заражении сыворотки или образовании иммунных комплексов. При проведении каждого из тестов у пациентов с гистоплазмозом и бластомикозом также может отмечаться перекрестная реактивность. После прекращения инфекционного процесса при проведении РСК отмечается понижение титра в течение нескольких

недель, и результаты теста месяцами остаются положительными при низких титрах (например, 1:32).

Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения микроорганизма в мазках, аспиратах при гистопатологическом исследовании или посеве. Часто бывает трудно обнаружить этот микроорганизм. Предпочтительнее проводить исследование влажной взвеси в неокрашенных или окрашенных мазках или аспиратах, чем в сухой взвеси, в которой сферулы могут разрушаться. Наиболее часто при рентгенографии грудной полости обнаруживается смешанное интерстициальное/бронхиальное/альвеолярное легочное заболевание и прикорневая лимфаденомегалия. Предварительный диагноз ставится на основании положительных результатов серологических тестов и характерных рентгенографических изменений.

Криптококкоз (*Cryptococcus neoformans*)

Общие показания. Исследование на наличие антигена *C. neoformans* может быть проведено у кошек и реже у собак с недиагностируемыми инфекциями дыхательных путей (особенно носовой полости), ЦНС, глаз (особенно увеального тракта) и инфекциями кожи (при узловатых или язвенных поражениях), если не удастся выявить микроорганизм при цитологическом, гистопатологическом исследовании или при посеве культуры.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Выявление антител к *C. neoformans* не имеет клинического значения. Проводится обнаружение криптококкового антигена в сыворотке, внутриглазной жидкости или спинномозговой жидкости методом латекс-агглютинации (Immuno-mycologies, Norman, Oklahoma).

Негативные титры в сыворотке при латекс-агглютинации могут отмечаться на ранних этапах заболевания или, не во всех случаях, при хронических инфекциях с незначительными проявлениями, при ремиссии, вызванной химиотерапией, или при недиссеминированной форме заболевания. Метод латекс-агглютинации обладает высокой специфичностью. В спинномозговой жидкости или сыворотке при титрах выше 1:1 результат исследования положительный; очень высокие титры обычно всегда определяются. У ряда животных понижение титра коррелирует с эффективностью лечения, а у других после проведения внешне эффективной терапии отмечаются положительные титры, что указывает на персистирующую форму инфекции с незначительными проявлениями или на ложноположительные результаты (Flatland et al., 1996; Jacobs et al., 1997). При криптококковом энцефалите результаты латекс-агглютинации при исследовании спинномозговой жидкости могут быть положительными.

ти, несмотря на негативные данные латекс-агглютинации при исследовании сыворотки.

Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения микроорганизма при цитологическом, гистопатологическом исследованиях или посеве культуры, либо при позитивных результатах теста латекс-агглютинации. Обычно результаты цитологических исследований позитивные («Цветной препарат 4Е»), так как в пораженных тканях (например, в пораженных участках носовой полости и кожи, во внутриглазной жидкости и жидкой части стекловидного тела) содержится множество дрожжей.

Примеч.: Иногда микроорганизм может обнаруживаться у здоровых животных в смывах из носовой полости (Malik et al., 1997).

Дрожжи могут содержаться в спинномозговой жидкости, но необходимо использовать методы концентрации (например, цитоцентрифугирование). Для обнаружения микроорганизмов цитологические препараты готовят с использованием стандартных красителей (например, краситель Райта). Несмотря на незначительное воспаление или отсутствие воспалительного процесса, обычно выявляется большое количество микроорганизмов. Редко возникает необходимость в проведении посева. Серологические тесты проводятся в том случае, если не удастся обнаружить дрожжи при цитологическом исследовании или если невозможно провести мониторинг эффективности лечения.

Гистоплазмоз (*Histoplasma capsulatum*)

Редкие показания. Серологические исследования на антитела к *H. capsulatum* могут быть проведены у животных, страдающих потерей веса, легочным интерстициальным заболеванием, заболеванием увеального тракта, диареей или лимфаденомегалией, если микроорганизмы не обнаруживаются при цитологическом, гистопатологическом исследованиях или посеве культуры (Wolf, 1990).

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие антитела обнаруживаются в сыворотке РСК и иммунодиффузией в агаровом геле. В РСК значительные титры варьируют в зависимости от лаборатории. Позитивный титр антител подтверждает воздействие инфекции, но не клиническое проявление заболевания. РСК обладает низкой чувствительностью и низкой специфичностью и для нее характерна перекрестная реактивность с антителами к другим грибам и неуставленным антигенам. Клиническая эффективность иммунодиффузии в агаровом геле вызывает сомнения, так как у некоторых животных после выздоровления титры пер-

систируют более одного года. Эти тесты еще менее эффективны для кошек.

Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения микроорганизма при цитологическом исследовании («Цветной препарат 3Е»), в образцах, взятых при биопсии, или при проведении посева культуры. Этот микроорганизм труднее обнаружить, чем *B. dermatitidis*; однако при гистоплазмозе ободочной кишки исследование соскобов прямой кишки часто позволяет поставить диагноз. Микроорганизмы могут быть обнаружены при исследовании образцов, полученных при аспирации тонкой иглой других органов. У большинства кошек с системным гистоплазмозом микроорганизмы выявляются при цитологическом исследовании костного мозга. При подозрении на легочный гистоплазмоз необходима рентгенография грудной полости; предполагается узелковое изменение интерстиция легких. Посев *H. capsulatum* менее эффективен, чем исследование образцов, полученных при биопсии. Серологическое исследование ненадежно и в большинстве случаев не рекомендуется. Оно используется только для постановки предварительного диагноза, если микроорганизм не обнаруживается при цитологическом, гистопатологическом исследованиях или при посеве культуры, а другие нарушения указывают на заболевание.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ НА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ПРОСТЕЙШИМИ

Бабезиоз (*Babesia canis*, *B. gibsoni* и *B. vogeli* у собак; *B. cati*, *B. felis*, *B. herpailuri* и *B. pantherae* у кошек)

Редкие показания. Серологические исследования на бабезии проводятся у собак, обитающих на эндемичных для этого заболевания территориях, или у собак, у которых после нахождения на этих территориях отмечается лихорадка, анемия, желтуха, спленомегалия (острый бабезиоз) или перемежающаяся лихорадка и потеря веса (хронический бабезиоз). Хотя у кошек при бабезиозе может развиваться анемия, в США не обнаруживаются виды, инфицирующие кошек.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие антитела обнаруживаются в сыворотке иммунофлюоресцентным анализом.

В большинстве лабораторий титры выше 1:40 считаются позитивными (Breitschwerdt, 1992). При экспериментальном заражении собак обнаруживаемые титры IgG отмечаются примерно через три недели после инфицирования. Ложнонегативные результаты могут отмечаться у молодых собак. Перекрестное реагирование антител к *B. gibsoni* и

B. canis может присутствовать или отсутствовать в зависимости от источника антигена, используемого в лаборатории. У некоторых собак, зараженных *B. gibsoni*, отмечаются негативные результаты иммунофлюоресцентного анализа сыворотки, проведенного с использованием антигена *B. canis* (Hol-land CJ:Personal communication, 1997). При иммунофлюоресцентном анализе с использованием антигенов *B. gibsoni* результаты нормальные. Собаки с негативными результатами исследования сыворотки на *B. canis* при подозрении на бабезиоз должны быть исследованы на антитела к *B. gibsoni*. Важно определить виды, вызывающие заболевание, так как эффективность лечения может быть разной. Длительность сохранения позитивных титров после выздоровления не установлена. У экспериментально зараженных собак, которым не проводился курс лечения, титры оставались высокими в течение как минимум шести месяцев. Животные с позитивными титрами, не прошедшие лечение, являются носителями инфекции. Курс лечения назначается только животным с позитивными титрами и клиническими проявлениями заболевания.

Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения микроорганизмов в мазках крови, окрашенных красителями типа Романовского (т.е. Райта и Гимзы). Микроорганизмы лучше всего обнаруживаются в крови (особенно при остром течении), полученной из системы микрокапилляров (например, вентральной поверхности уха или из подушечки пальцев конечностей).

Примеч.: При хранении пробы крови форма микроорганизма может разрушаться.

При хроническом течении или у носителей заболевания с бессимптомным течением микроорганизм не всегда обнаруживается, и предварительный диагноз ставится на основании клинических признаков и позитивного титра. У собак с бабезиозом часто отмечается позитивная реакция Кумбса (гл. 3).

Неоспороз (*Neospora caninum*)

Редкие показания. Серологические исследования на *Neospora caninum* могут быть проведены у собак с клиническими проявлениями полирадикулomioзита, включая прогрессирующий, восходящий ригидный паралич, при дисфагии, мышечной атрофии и редко при дисфункции миокарда или пневмонии.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие антитела обнаруживаются в сыворотке методом непрямой иммунофлюоресценции.

Титры IgG-антител 1:100 и выше указывают на инфицирование *N. caninum*. Так как микроорга-

низм относится к тканевым простейшим, то позитивные результаты серологического исследования могут коррелировать с перманентной инфекцией. Присутствие циркулирующих антител к *N. caninum* подтверждает только наличие инфекционного агента, но не клиническое течение заболевания. Предварительный диагноз на неоспороз может быть определен, если есть соответствующие клинические признаки заболевания в сочетании с позитивными титрами серологического теста и при этом исключены другие схожие клинические синдромы, особенно инфицирования *Toxoplasma gondii*.

Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения микроорганизма в тканях. *N. caninum* можно дифференцировать от *T. gondii* по особенностям их строения и при иммуногистохимическом исследовании (Lindsay and Dubey, 1989).

Токсоплазмоз (*Toxoplasma gondii*)

Общие показания

Здоровые кошки. Антитела к *Toxoplasma gondii* образуются в сыворотке, внутриглазной и спинномозговой жидкостях здоровых и больных животных. Антитела прямо не коррелируют с клиническим проявлением токсоплазмоза. Не существует такого серологического теста, который позволяет точно предсказать, когда у кошки с позитивными результатами серологического исследования ранее происходило выделение ооцист. У кошек с позитивными результатами серологического исследования при повторном воздействии микроорганизма выделение его менее вероятно по сравнению с кошками с негативными результатами серологического исследования.

Собаки и кошки с клиническими признаками заболевания. Серологические тесты на токсоплазмоз должны проводиться у кошек с увеитом, лихорадкой, заболеванием мышечной системы, желтухой, панкреатитом, признаками воспалительного заболевания кишечника, лечение которого препаратами, угнетающими иммунную систему, не дало положительного эффекта, при заболеваниях ЦНС и органов дыхания. У собак серологические тесты на токсоплазмоз следует делать при наличии лихорадки, заболевания мышечной системы, ЦНС и органов дыхания. У собак реже, чем у кошек отмечается клиническое течение токсоплазмоза.

Лабораторные исследования

Исследование на антитела в сыворотке. Антитела к *T. gondii* могут обнаруживаться многими методами, включая методы ELISA, непрямой иммунофлюоресценции, иммуноблоттинга, тест с красителем Сабин-Фельдмана и разные виды теста агглютинации (Lappin, 1996).

Методы ELISA, прямой иммунофлюоресценции и иммуноблоттинга могут быть модифицированы для выявления разных классов антител; обычно определяется содержание IgM и IgG. IgM, специфичный к *T. gondii*, обнаруживается в сыворотке с помощью ELISA примерно у 80% кошек с субклиническим течением через две — четыре недели после экспериментального заражения токсоплазмозом; эти титры становятся негативными менее чем через 16 недель после инфицирования. В исследовании кошек с клиническим течением токсоплазмоза в 93,3% случаев в сыворотке обнаруживались определяемые титры IgM; титры IgG выявлялись у 60% животных (Lappin et al., 1989). У некоторых кошек с клиническими проявлениями заболевания титры IgM персистируют более 16 недель; у этих животных часто одновременно обнаруживается вирус иммунодефицита кошек или токсоплазмоз протекает в глазной форме. У некоторых кошек с хроническим токсоплазмозом после повторных заражений *T. gondii* при первичном заражении вирусом иммунодефицита кошек и после лечения глюкокортикоидами в течение короткого периода IgM отсутствует (Lappin, 1996). У здоровых животных и у животных с клиническими проявлениями токсоплазмоза иногда выявляются титры IgM. У собак изменение титров IgM в постинфекционный период не установлено.

У большинства кошек с субклиническим течением инфекции после экспериментальной индукции инфекции титры IgG, специфичного к *T. gondii*, могут обнаруживаться в сыворотке методом ELISA через четыре недели. Позитивные титры IgG обычно годами персистируют после инфицирования. Предполагается, что единичные высокие титры указывают на недавнюю инфекцию или на активное течение инфекционного процесса. Однако были обнаружены титры IgG, превышающие 1:16 384, у кошек с субклиническим течением инфекции через пять лет после экспериментального заражения токсоплазмозом. Единичные позитивные титры IgG свидетельствуют только о воздействии токсоплазм. Недавнюю инфекцию или активное течение заболевания подтверждает повышение титров IgG. К сожалению, период времени от первого обнаружения позитивных титров IgG до их максимального значения составляет примерно две-три недели, поэтому остается мало времени, чтобы выявить повышение титров. Для многих кошек с клиническим течением токсоплазмоза характерны признаки хронической формы болезни и им не проводятся тесты, пока титры IgG не достигнут максимальных значений. У людей с обострением хронического токсоплазмоза только в редких случаях отмечается повышение титров IgG; вероятно, это также характерно и для кошек.

Некоторые тесты агглютинации оценивались с использованием сыворотки кошек. Тест латекс-агглютинации (Toxotest-MT, Eiken Chemical Co., Tanabe USA, Inc., San Diego, California) и тест непрямой гемагглютинации (HGA; TPM-Test, Wampole Laboratories, Cranbury, New Jersey) проводятся в специализированных лабораториях. Они не видоспецифичны и потенциально могут определять все классы иммуноглобулинов сыворотки к *T. gondii*. К сожалению, используя эти тесты для исследования сыворотки кошек, позитивной на IgM при исследовании в ELISA, редко удается обнаружить антитела. Наиболее чувствительный метод обнаружения антител к *T. gondii* в сыворотке кошек — модифицированный тест агглютинации с использованием зафиксированных в формалине тахизоитов, но он не проводится лабораториями.

Обнаружение антител во внутриглазной и спинномозговой жидкостях. Локальное образование IgG, специфичного к *T. gondii*, в спинномозговой и внутриглазной жидкостях отмечается у экспериментально зараженных кошек с субклиническим течением инфекции, а также у кошек и собак при клиническом проявлении токсоплазмоза. Локальное образование IgM в спинномозговой и внутриглазной жидкостях отмечалось только у животных с клиническим течением заболевания. У большинства кошек с увеитом и образованием во внутриглазной жидкости антител, специфичных к *T. gondii*, лечение препаратами против токсоплазм дало положительный эффект, что указывает на ценность исследования внутриглазной жидкости на антитела для постановки диагноза на глазную форму токсоплазмоза у кошек (Lappin et al., 1992).

Исследование фекалий. Ооцисты в фекалиях могут быть обнаружены методом флотации с использованием разных растворов с удельным весом от 1.15 до 1.18. Возможно, оптимальным методом является центрифугирование с использованием раствора сахара. Ооцисты *T. gondii* в диаметре составляют 10—12 мкм, т.е. примерно одну восьмую от размера яиц *Toxocara cati*. Фокусирование только на одной плоскости предметного или покровного стекла может привести к тому, что ооцисты не будут обнаружены. При макроскопическом исследовании ооцисты невозможно отличить от *Hammondia hammondi* или *Besnoitia darlingi* (непатогенных кокцидий, инфицирующих кошек). Для проведения окончательной идентификации спорулированные ооцисты, полученные из фекалий, могут быть введены мышам или в культуру тканей. Так как у кошек при субфатальном клиническом течении токсоплазмоза выделение ооцист проис-

ходит редко, то диагностическая ценность исследования фекалий ограничена. Однако у кошек с клиническими признаками заражения *T. gondii* из-за потенциального риска распространения зооноза необходимо исследовать фекалии.

Интерпретация результатов. Обнаружение антител к *T. gondii* в сыворотке, внутриглазной или спинномозговой жидкостях указывает на инфицирование *T. gondii*. Титры IgM, превышающие 1:64, повышение титров IgG в четыре раза и больше или выявление локального образования антител во внутриглазной или спинномозговой жидкостях свидетельствуют о недавнем заболевании токсоплазмозом или об активном течении токсоплазмоза. Так как антитела к *T. gondii* также могут обнаруживаться в сыворотке, спинномозговой и внутриглазной жидкостях здоровых и инфицированных животных, то нельзя ставить предсмертный диагноз на клинический токсоплазмоз только на основании этих тестов. Такой диагноз может быть поставлен при комбинации следующих данных:

- подтверждение наличия инфекции по результатам серологического исследования;
- наличие клинических признаков токсоплазмоза;
- исключение других основных причин;
- эффективность соответствующего лечения.

У 18,6% кошек с увеитом *T. gondii* присутствовали во внутриглазной жидкости при проведении полимеразной цепной реакции (Lappin, 1996). Микроорганизм также периодически может обнаруживаться во внутриглазной жидкости и крови здоровых, экспериментально зараженных кошек (Lappin, 1996), что делает ценность позитивных результатов полимеразной цепной реакции на наличие клинического заболевания ниже 100%.

Трипаносомоз (болезнь Чагаса; *Trypanosoma cruzi*)

Редкие показания. Серологические исследования на антитела к *T. cruzi* должны проводиться у собак с эндемичных для этого заболевания территорий с проявлениями генерализованной лимфаденомегалии, неврологических симптомов или дисфункции миокарда (особенно при блокаде сердца второй или третьей степени или желудочковой тахикардии).

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. У собак циркулирующие в сыворотке антитела обычно определяются иммунофлюоресцентным анализом (Barr, 1990) и методом ELISA.

У собак позитивные результаты исследования сыворотки обычно отмечаются через четыре недели после инфицирования. Положительные титры

указывают на наличие микроорганизма, а не на клиническое течение заболевания, и они варьируют в зависимости от метода исследования. Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения микроорганизма в мазке крови, мазке-отпечатке лимфатического узла или в мазке светлого слоя кровяного сгустка/плазмы. *T. cruzi* иногда выявляются в периферической крови при отсутствии микроорганизмов в образцах ткани. В таком случае показано проведение стандартных методов диагностики заболевания миокарда, включая рентгенографию грудной полости, электрокардиографию, определение содержания электролитов и эхокардиографию (по возможности). В других случаях амастиготы *T. cruzi* могут обнаруживаться в тканях.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ НА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ РИККЕТСИЯМИ

Бартонеллез (*Bartonella henselae*)

Общие показания. Исследования проводятся у кошек, владельцы которых имеют клинические признаки болезни кошачьих царапин, включая лимфаденомегалию, недомогание и миалгию. Кошки, у владельцев которых отмечается угнетение иммунной системы, также могут быть обследованы на антитела к *Bartonella henselae*.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие IgG-антитела обнаруживаются методом иммунофлюоресценции.

У инфицированных кошек (переносчиками являются блохи) бактериемия обычно наступает на второй неделе; она может персистировать месяцами (Chomel et al., 1996). Антитела обнаруживаются на вторую неделю и имеющиеся концентрации персистируют месяцами после прекращения бактериемии. Результаты иммунофлюоресцентного анализа лучше всего интерпретировать в соответствии с результатами посева крови. Посев крови на *B. henselae*, который обычно проводится с использованием 1,5 мл цельной крови, взятой с соблюдением правил асептики и помещенной в пробирку с ЭДТА. Негативные результаты исследования сыворотки и негативные результаты посева обычно указывают на то, что кошки, вероятно, не подвергались инфекции *B. henselae*. Позитивные результаты посева независимо от серологических исследований свидетельствуют о том, что животное является носителем микроорганизма и представляет потенциальную угрозу здоровью окружающих людей. Если же результаты исследования сыворотки положительные, а результаты посева негативные, то это значит, что кошки больше не подвержены инфекции. Однако у эксперименталь-

зараженных и у инфицированных животных в естественных условиях кошек отмечалась повторная бактериемия (Kordick et al., 1995).

Эрлихиоз собак (*Ehrlichia canis*)

Общие показания. Серологические исследования на эрлихиоз проводятся у собак, обитающих на эндемичных для этого заболевания территориях, или у собак, которые после пребывания на этих территориях имеют признаки тромбоцитопении, анемии, лейкопении, гиперглобулинемии, протеинурии, полиартрита, лихорадки, лимфаденомегалии, гепатоспленомегалии или заболевания ЦНС воспалительного характера, особенно если животное подвергалось воздействию клещей рода *Rhipicephalus*.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие антитела обнаруживаются в сыворотке методом иммунофлюоресценции. Они не обладают перекрестной реактивностью с антигенами *Rickettsia rickettsii* или *E. platys*. *Ehrlichia ewingii*, *E. risticii* и *E. ewingii* (Anderson et al., 1992), а также могут вызвать заболевание у собак. Перекрестная реактивность антител к этим агентам с антигеном *E. canis* варьирует, и у инфицированных животных результаты серологического исследования могут быть негативными.

Антитела к *E. canis* обнаруживают уже через неделю и практически всегда присутствуют через 20 дней после инфицирования (Troy and Forrester, 1990). У животных, не проходящих лечение после экспериментального инфицирования, титры антител продолжают увеличиваться в течение недель или месяцев. Титры антител к *E. canis* 1:10 вызывают подозрения и должны быть повторно определены через 21 день, а титры 1:20 и выше считаются диагностическими. Так как у большинства собак, зараженных *E. canis*, заболевание в конечном счете переходит в хроническую фазу, лечить необходимо всех животных с позитивными титрами. У животных, не проходящих курс лечения, титры остаются повышенными, а значения титров коррелируют с длительностью течения инфекции. Позитивные титры сменяются негативными через три-девять месяцев после прекращения инфекционного процесса; если титры персистируют в течение девяти месяцев и более, то это указывает на то, что животное является носителем инфекции. Однако у некоторых собак, зараженных в естественных условиях, позитивные титры антител обнаруживались спустя месяцы после имевшего внешний эффект лечения (Bartsch and Greene, 1996).

Окончательный диагноз на инфицирование *E. canis* ставится на основании обнаружения морул (гроздьевидного скопления микроорганизмов) в

мононуклеарных клетках, культуре или при полимеразной цепной реакции. Морулы редко выявляются в стандартном мазке крови или при цитологическом исследовании аспирата костного мозга, за исключением случаев, когда у собаки отмечается угнетение иммунной системы или при наличии нейтрофильного штамма (*E. ewingii*). *Ehrlichia* spp. могут быть выделены из тканевой культуры гепаринизированной крови или проб, взятых при аспирации костного мозга, но возможности проведения посева ограничены, требуются большие финансовые затраты, а сам посев малоэффективен. В пробах цельной крови виды *Ehrlichia* могут обнаруживаться с помощью полимеразной цепной реакции (McBride et al., 1996).

Эрлихиоз кошек (виды *Ehrlichia*)

Редкие показания. Серологические исследования на эрлихиоз проводятся у кошек с тромбоцитопенией, анемией, лейкопенией, гиперглобулинемией, протеинурией, полиартритом, лихорадкой или лимфаденомегалией, если не удастся установить причину расстройства.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие IgG-антитела к *E. canis* и *E. risticii* могут обнаруживаться в сыворотке кошек методом иммунофлюоресценции. В США из восьми случаев с подозрением на эрлихиоз, у трех кошек результаты серологического исследования были позитивными на *E. canis* и *E. risticii* (Buoloy et al., 1994), а у пяти отмечались позитивные титры только на *E. risticii* (Peavy et al., 1997); морулы были обнаружены только у одной кошки. Часто отмечается перекрестная реактивность антител к видам *Ehrlichia*. В настоящее время еще не установлены те виды *Ehrlichia*, которые вызывают клиническое течение заболевания у кошек в США. Антитела к *E. canis* и *E. risticii* могут выявляться в сыворотке здоровых кошек, и таким образом нельзя на основании только этих данных ставить окончательный диагноз на эрлихиоз. Предварительный диагноз основывается на сочетании клинических признаков, позитивных результатов серологических тестов, исключения других возможных причин и эффективности применения антибиотиков тетрациклинового ряда. Окончательный диагноз ставится в том случае, если в лейкоцитах обнаруживаются морулы.

Инфекционная циклическая тромбоцитопения (*Ehrlichia platys*)

Общие показания. Серологические исследования на инфекцию, вызываемую *E. platys*, проводят у собак, обитающих на эндемичных для этого заболевания территориях, или у собак, которые пос-

ле пребывания на этих территориях, болеют тромбоцитопенией или эндогенным увеитом.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующие IgG-антитела к *E. platys* обнаруживаются в сыворотке методом иммунофлюоресценции. Антитела к *E. platys* не взаимодействуют с антигенами к *E. canis*. Порог позитивных титров IgG-антител варьирует в зависимости от лаборатории. При экспериментальном инфицировании собак позитивные титры отмечаются через 13–19 дней после инфицирования (French and Harvey, 1983). Если в подозрительных клинических случаях титры антител низкие, то необходимо провести повторное исследование через 21 день. Так как у многих собак отмечается субклиническое течение инфекции, то позитивные титры не являются доказательством клинического течения болезни. Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения микроорганизма в тромбоцитах (это достаточно затруднительно, поскольку паразитизм имеет циклический характер).

Пятнистая лихорадка Скалистых гор (*Rickettsia rickettsii*)

Общие показания. Серологическое исследование на пятнистую лихорадку Скалистых гор осуществляется у собак с эндемичных территорий или у собак, у которых после пребывания на этих территориях отмечается остро протекающая лихорадка, лимфаденомегалия, петехии, неврологические нарушения, скованная походка, периферический отек, диспноэ или гиперемия склеры. Воздействие клещей может быть разным: либо начинается острый инфекционный процесс с клиническим проявлением заболевания примерно в течение 14 дней, либо инфекция протекает в субклинической форме. Период активности клещей-переносчиков инфекции на большинстве территорий США продолжается с весны до осени; таким образом, при проведении дифференциальной диагностики у клинически больных животных возможность появления пятнистой лихорадки Скалистых гор должна рассматриваться только в этот период времени. Наибольшее число случаев возникновения этого заболевания отмечается в юго-восточных штатах.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Антитела к *R. rickettsii* могут обнаруживаться в сыворотке собак методами иммунофлюоресценции, ELISA и латекс-агглютинации (Greene et al., 1993). IgM- и IgG-антитела к возбудителю пятнистой лихорадки Скалистых гор могут обнаруживаться в ELISA или методом иммунофлюоресценции. Метод латекс-

агглютинации не является специфичным для классов антител. Пороги позитивных титров антител, а также специфичность и чувствительность варьируют в зависимости от метода исследования (Greene et al., 1993). На девятый день после экспериментального заражения IgM-антитела могут обнаруживаться иммунофлюоресценцией, достигая пиковых значений на двадцатый день, а на восьмидесятый — титры становятся негативными (Breitschwerdt, 1992). У собак при клиническом течении пятнистой лихорадки Скалистых гор титры IgM-антител обычно позитивные. Так как IgM недолго находится в сыворотке, то при исследовании могут отмечаться ложнонегативные результаты, а ложнопозитивные более характерны при обнаружении IgM-антител в ELISA. Позитивные титры IgG-антител выявляются на 20–25 день после инфицирования, и если их значения 1:64 и выше, то они считаются позитивными. Когда у пациента с клиническими признаками пятнистой лихорадки Скалистых гор, подтверждающимися лабораторными исследованиями, IgG- или IgM-антитела не обнаруживаются, то рекомендуется определить титры IgG-антител в период выздоровления двумя-тремя неделями позже. Время повторного определения IgG-титров строго не ограничено, так как после выздоровления титры антител не снижаются в течение как минимум трех — пяти месяцев. Обнаружение сероконверсии или увеличения титров IgG-антител в четыре раза указывает на недавнее начало течения инфекционного процесса.

У большинства собак, инфицированных *R. rickettsii*, заболевание протекает в субклинической форме; поэтому циркулирующие антитела указывают на инфицирование, а не на клиническое течение заболевания. При проведении серологических исследований перекрестная реактивность отмечается при наличии антител к другим риккетсиям, вызывающим пятнистую лихорадку (например, *R. montana*, *R. rhipicephali*, *R. belli* и некоторые риккетсии, обуславливающие сыпной тиф); таким образом, позитивный титр антител не служит доказательством инфицирования *R. rickettsii*. Однако очень высокие титры антител (> 1:256) наиболее характерны для инфицирования *R. rickettsii*. Диагноз на клиническое течение пятнистой лихорадки Скалистых гор ставится на основании наличия соответствующих клинических признаков, истории болезни и результатов лабораторных исследований в сочетании с позитивными результатами серологических исследований и эффективностью лечения. Инфекция может подтверждаться и у клинически больных собак при обнаружении микроорганизма в эндотелиальных клетках методом прямой иммунофлюоресценции (Davidson et al., 1989).

Клинические признаки инфекции, вызванной *E. canis* и при пятнистой лихорадке Скалистых гор, одинаковые, но при эрлихиозе чаще отмечается анемия и лейкопения, а для пятнистой лихорадки Скалистых гор более характерен лейкоцитоз. При эрлихиозе содержание тромбоцитов понижено. Гиперглобулинемия характерна только для хронической фазы эрлихиоза, но не для пятнистой лихорадки Скалистых гор.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ И МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Чума собак

Редкие показания. У собак с соответствующими признаками заболевания ЦНС антитела к вирусу чумы собак могут присутствовать в спинномозговой жидкости и в сыворотке.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. IgG-антитела к вирусу чумы собак в спинномозговой жидкости и в сыворотке могут быть определены методами серонейтрализации вируса, иммунофлюоресценции или ELISA. IgM-антитела в сыворотке выявляются в ELISA. У некоторых собак с повышенным содержанием антител в спинномозговой жидкости в последующем при гистопатологическом исследовании обнаруживается чумной энцефалит. Ложнопозитивные результаты могут отмечаться в пробах спинномозговой жидкости, загрязненных кровью. Эффективно сопутствующее определение концентраций антител в сыворотке; если концентрации антител в спинномозговой жидкости выше концентраций антител в сыворотке, то это указывает на их локальное образование в спинномозговой жидкости и нервную форму чумы. Обнаружение IgG-антител в сыворотке имеет минимальное диагностическое значение, потому что позитивные титры могут развиваться вторично после вакцинации или после инфицирования в прошлом. Увеличение титра IgG в сыворотке в четыре раза в течение трех-четырех недель указывает на недавнее инфицирование. Циркулирующие IgM-антитела указывают на недавнее инфицирование, но не на клиническое течение заболевания.

Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения вирусных включений при цитологическом исследовании («Цветные препараты 2D и 2F»), методом прямой иммунофлюоресценции цитологических проб или при гистопатологическом исследовании. При остром течении чумы собак эффективно проведение иммунофлюоресценции соскобов с конъюнктивы; флуоресценция может обнаруживаться через 5–21 день после инфицирования (Greene and Appel, 1990). В мазках светлого

слоя кровяного сгустка антиген выявляется только со второго по девятый день после инфицирования, поэтому его сложно обнаружить при появлении клинических признаков. Не установлено, как долго антитела персистируют в спинномозговой жидкости. При ее исследовании у собак, больных чумой, может быть повышение содержания белка и лейкоцитов с преобладанием лимфоцитов. Предварительный диагноз на чумной энцефалит поставят, основываясь на повышении содержания в спинномозговой жидкости белка и лейкоцитов (с преобладанием лимфоцитов), а также на позитивных титрах антител в пробе спинномозговой жидкости, не содержащей периферической крови.

Вирусный энтерит

Показания. Вирусный энтерит, вызванный парвовирусами или коронавирусами, предполагается у животных с лихорадкой и диареей в тонком отделе кишечника, особенно при наличии нейтропении.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Сывороточные антитела к парвовирусу кошек и парвовирусу собак или к коронавирусу определяются редко, так как позитивные результаты не коррелируют с клиническим течением заболевания. Более эффективно исследование фекалий на парвовирусный антиген методами электронной микроскопии, выделением вируса, методом гемагглютинации фекалий, латекс-агглютинации фекалий или методом ELISA. При остром течении заболевания наиболее точным методом обнаружения парвовируса в фекалиях (Parvo Probe, canine parvovirus test kit, IDEXX Corp., Portland, Maine; Assure/Parvo, Synbiotics Corp., San Diego, California) считается ELISA (гл. 9). Это исследование достаточно специфичное, но оно не позволяет дифференцировать вакцинные штаммы парвовируса от вирулентных штаммов. Могут отмечаться ложнонегативные результаты. С помощью этих исследований также можно обнаружить парвовирус кошек. Выделение вируса или электронная микроскопия проводятся для выявления в фекалиях коронавируса собак или кошек.

Инфекционный перитонит кошек

Редкие показания. У кошек дифференциальная диагностика на инфекционный перитонит проводится при наличии лихорадки, увеита, кровоизлияний на сетчатке, абдоминального или плеврального асептического экссудата или модифицированного транссудата, анемии, гиперглобулинемии и нарушений функции почек, печени или нервной системы. Однако доступные в настоящее

время серологические тесты не позволяют диагностировать клиническое течение этого заболевания. У животных с негативными результатами тестов на антитела к коронавирусам серологические тесты могут использоваться в качестве показательных.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. У кошек циркулирующие антитела к коронавирусам определяются в сыворотке методами иммунофлюоресценции или ELISA (Bagg, 1996). Их наличие указывает на первичное инфицирование коронавирусами из антигенной группы инфекционного перитонита кошек. Антитела к коронавирусам, вызывающим энтерит, обладают перекрестной реактивностью. Позитивные титры не позволяют поставить диагноз на инфекционный перитонит, а также принять эффективные меры по лечению. У кошек применение вакцин, содержащих сыворотку быка, иногда дает ложнопозитивные результаты. У кошек с инфекционным перитонитом негативные результаты отмечаются редко и могут возникать по причине задержки повышения титра антител при быстро прогрессирующем заболевании, исчезновении антител в его терминальных стадиях или в результате образования иммунных комплексов. Позитивные титры антител к коронавирусам не позволяют определить, разовьется ли у кошки инфекционный перитонит.

Значения титра не дает возможность отличить штаммы коронавируса, вызывающего энтерит, от штаммов, обуславливающих инфекционный перитонит кошек. Позитивные титры могут отмечаться после вакцинации против коронавируса. У котят до 9-недельного возраста могут обнаруживаться позитивные титры из-за присутствия антител, поступающих с молозивом. Если котят заражаются от взрослых кошек, то антитела могут повторно обнаруживаться через 8–14 недель.

Окончательный диагноз ставится на основании гистопатологического исследования тканей. Поражения, обнаруживаемые при световой микроскопии, обычно патогномичны, но для подтверждения присутствия коронавируса можно провести иммуногистохимическое исследование. Может отмечаться гиперпротеинемия и поликлональная гаммапатия (обнаруживается при электрофорезе; *гл. 12*), особенно при течении заболевания без образования выпота. Моноклональная гаммапатия отмечается редко. Предварительный диагноз, в основном, ставится при наличии классического асептического пиогранулематозного экссудата или модифицированного транссудата с высоким содержанием белка и относительно низким содержанием клеток (*гл. 10*). Может проводиться также электрофорез жидкостей тела. Содержание гаммаглобу-

линовой фракции, составляющее 32% и выше, особенно характерно для инфекционного перитонита кошек, тогда как альбумин-глобулиновый коэффициент в жидкостях тела, превышающий 0,81, вероятно, исключает это заболевание (Shelly et al., 1988). Вирус может секретироваться у здоровых кошек с позитивными титрами антител (Addie and Jarret, 1992). Коронавирусы обнаруживаются в выпотах, тканях и крови с помощью полимеразной цепной реакции (Bagg, 1996). Их выявление в выпоте и тканях с помощью полимеразной цепной реакции в отличие от обнаружения в крови позволяет предположить инфекционный перитонит кошек.

Вирус иммунодефицита кошек

Общие показания. Исследования на вирус иммунодефицита должны проводиться у кошек с хронической потерей веса, лихорадкой, ринитом, конъюнктивитом, гингивитом, дерматитом, диареей, увеитом, рецидивирующими абсцессами, клиническим течением токсоплазмоза, при любом хроническом заболевании, хронической почечной недостаточности или лимфаденомегалии.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. IgG-антитела определяются в сыворотке методами ELISA, иммунофлюоресценции и иммуноблоттинга. Иммуноблоттинг проводится в некоторых специализированных лабораториях. В клинике можно проводить исследование комбинированным методом ELISA на вирусы иммунодефицита кошек и лейкоза кошек. У экспериментально инфицированных кошек сероконверсия происходит через пять-девять недель после заражения. Кошки с позитивными титрами, возможно, остаются инфицированными вирусом иммунодефицита на всю жизнь. При исследовании в ELISA могут отмечаться ложнопозитивные результаты (Bagg, 1996). Позитивные результаты в ELISA должны быть подтверждены данными, полученными при иммуноблоттинге или иммунофлюоресценции. Обнаружение циркулирующих антител подтверждает только инфицирование, а не клиническое течение заболевания. В некоторых лабораториях проводится выделение вируса. У котят в возрасте до 12–14 недель могут отмечаться позитивные титры антител, которые поступают с молозивом. Так как много клинически проявляющихся синдромов, связанных с инфицированием вирусом иммунодефицита кошек, возникает из-за оппортунистических инфекций, то при дальнейшей диагностике могут быть выявлены причины, поддающиеся лечению. Например, многие кошки с позитивными титрами на антитела к вирусу иммунодефицита кошек, у которых отмечается эндогенный увеит, также инфицированы *T. gondii*.

Общие показания. Инфекция, вызванная вирусом лейкоза кошек, проявляется по-разному, поэтому исследования должны проводиться у всех кошек с клиническим течением заболевания, особенно если есть признаки инфекционного, опухолевого иммунологического, гематологического заболеваний, болезней репродуктивной системы, а также у внешне здоровых кошек, контактировавших с теми, у которых отмечались положительные титры антител к вирусу лейкоза кошек.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Вирусный антиген (p27) обнаруживается методом иммунофлюоресценции в нейтрофилах и тромбоцитах крови или костного мозга или ELISA в сыворотке, слюне или слезной жидкости. Тесты для исследования сыворотки на p27 методом ELISA в условиях клиники включают использование микроцилиндра или мембранного фильтра. Для исследований также могут использоваться слюна (Assure/FeLV, Wand format, stat Feline leukemia virus antigen test kit, Synbiotics Corp., San Diego, California) и слезная жидкость. Можно применять комбинированный тест ELISA на вирусы лейкоза кошек и иммунодефицита кошек. Могут быть определены титры антител к антигенам оболочки вируса лейкоза кошек (нейтрализующие антитела) и к трансформированным вирусами опухолевым клеткам (FOCMA антитела), но в настоящее время их прогностическое значение не установлено.

Инфекционный процесс, вызванный вирусом лейкоза кошек, имеет шесть стадий (Zenger and Wolf, 1992). Первые три степени — это стадии диссеминации вируса; инфицирование костного мозга происходит на четвертой стадии. Инфицированные нейтрофилы и тромбоциты выделяются из костного мозга на пятой стадии, а на шестой стадии вирус появляется в системных эпителиальных тканях (включая слюнные и слезные железы). Методом ELISA антиген p27 может обнаруживаться в сыворотке со второй по шестую стадии; иммунофлюоресценцией вирус выявляется в клетках только на пятой и шестой стадиях. При исследовании слез и слюны положительные результаты на p27 отмечаются только на шестой стадии. Таким образом, первые положительные титры обнаруживаются при исследовании сыворотки в ELISA через 2—30 недель (обычно, через две — восемь недель) после инфицирования. После виремии проходит одна-две недели перед тем, как отмечаются положительные результаты исследования слезной жидкости и слюны.

Положительные титры в сыворотке могут быть обнаружены в ELISA до того, как у кошки разовьется персистирующая инфекция (четвертая — шестая стадии); таким образом, у некоторых животных отмеча-

ются отрицательные результаты после образования нейтрализующих антител. У здоровых кошек положительные результаты, полученные при исследовании сыворотки в ELISA, должны быть подтверждены иммунофлюоресценцией или повторным исследованием в ELISA через четыре — шесть недель. У некоторых кошек положительные результаты, полученные в ELISA, становятся отрицательными, развивается латентное течение инфекции. У большинства таких животных отмечаются постоянные отрицательные результаты исследований в ELISA, но вирус может быть выделен из костного мозга. Он также может быть локализован в других тканях. Причиной ложноположительных результатов исследований ELISA может быть использование лабораторного оборудования низкого качества. Ложноотрицательные результаты, полученные в ELISA при исследовании слезной жидкости или слюны, отмечаются у кошек с первой по пятую стадии заболевания.

Положительные результаты исследований методом иммунофлюоресценции на 99% коррелируют с выделением вируса. Ложноотрицательные результаты могут возникать, если лейкопения или тромбоцитопения не дают возможности исследовать необходимое количество клеток. Ложноположительные результаты отмечаются редко при неспецифическом окрашивании эозинофилов. Положительные результаты исследований методом иммунофлюоресценции указывают на наличие виремии и контагиозности кошки. Виремия бывает скоротечной или длительной. Положительные титры у животного скорее всего (в > 95% случаев) будут отмечаться на протяжении всей жизни, за исключением случаев, когда исследование иммунофлюоресценцией проводится во время скоротечной инфекции.

Теоретически у всех кошек с положительными результатами исследования методом иммунофлюоресценции должны быть положительные результаты исследования в ELISA. Но если они в ELISA отрицательные, то, как считается, это связано с артефактами по техническим причинам. Отрицательные результаты в ELISA примерно на 100% коррелируют с отрицательными результатами иммунофлюоресценции и с невозможностью выделить вирус лейкоза кошек. Получение положительных результатов исследования в ELISA, но отрицательных при иммунофлюоресценции считается *противоречивым показателем*. Он обычно бывает при ложноположительных результатах исследования в ELISA ложноотрицательных при исследовании методом иммунофлюоресценции или в переходном периоде между второй и третьей стадиями инфекционного процесса. На рис. 15.1 предложены методы диагностики в противоречивых случаях.

Рекомендации по проведению тестов на вирус лейкоза кошек выпускаются American Association of Feline Practitioners (*подраздел «Литература»*).

У некоторых кошек с латентным течением инфекции, локализованной в костном мозге, отмечаются положительные результаты исследования костного мозга методом иммунофлюоресценции. Наиболее надежный метод выявления латентного течения инфекции — выделение вируса. У ряда кошек латентное течение инфекции обнаруживается при использовании полимеразной цепной реакции. Виремия у животных с латентным течением инфекции (положительные результаты метода иммунофлюоресценции и ELISA) может возникать после сильного стрессового воздействия или применения глюкокортикоидов.

ДИАГНОСТИКА НА ДИРОФИЛЯРИАЗ (DIROFILARIA IMMITIS)

Цитологическое исследование (тест Кнотта или тест фильтрации)

Общие показания. Цитологическое исследование на микрофилярии проводится у собак с признаками дирофиляриоза (правосторонняя сердечная недостаточность, кашель, диспноэ, эозинофилия, поликлональная гиперглобулинемия или нефропатия с потерей белка), у собак перед началом профилактической терапии (диэтилкарбамазином, ивермектином или милбемицином) и, редко, у кошек с признаками дирофиляриоза (диспноэ, кардиомегалия или рвота по неустановленным причинам).

Достоинства: высокая специфичность (морфологическое исследование микрофилярий позволяет дифференцировать микрофилярии *D. immitis* от *Dipetalonema reconditum*), быстрота проведения и невысокая стоимость; применение любых методов концентрации (тест Кнотта и тест фильтрации) обеспечивает гораздо более высокую чувствительность по сравнению с исследованием мазков свежей крови и повышает чувствительность при проведении исследования у собак, которые не подвергались лечению филарицидными препаратами.

Недостатки: до 40% собак страдают скрыто протекающим спонтанным дирофиляриозом (Zimmerman, 1992), и диагностические мероприятия должны включать серологические и рентгенографические исследования. У кошек все цитологические тесты имеют низкую чувствительность.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Положительные результаты теста позволяют поставить диагноз на дирофиляриоз, за исключением щенков в возрасте до четырех-пяти месяцев, которые могли заразиться микрофиляриями через плаценту. У 40% инфицированных собак не отмечается микрофиляриемии, у остальных собак, получающих такие препараты против микрофилярий, как ивермектин или милбемицин, также она не обнаруживается. При наличии клинических признаков или результатов



Рис. 15.1. Методы диагностики у кошек с противоречивыми результатами тестов на вирус лейкоза (положительные результаты в ELISA, но негативные — при иммунофлюоресценции).

лабораторных исследований, указывающих на дифиляриаз, необходимо, несмотря на негативные тесты на микрофилярии, провести серологические исследования на циркулирующие антигены дифилярий, рентгенографию грудной полости, эхокардиографию или комбинацию этих исследований.

Определение титра антигенов половозрелых микрофилярий

Общие показания. Исследование рекомендует-ся собакам или кошкам, у которых отсутствует микрофиляриемия, но имеются клинические признаки, результаты лабораторных исследований или изменения, обнаруживаемые при рентгенографии грудной полости, характерные для дифиляриаза. У собак, получающих ивермектин или милбемицин для профилактики, могут встречаться стерильные женские половозрелые особи микрофилярий при отсутствии микрофиляриемии. Тест также может использоваться для определения эффективности лечения препаратами против половозрелых форм микрофилярий.

Достоинства: более высокая чувствительность по сравнению с методами обнаружения микрофилярий.

Недостатки: большая стоимость по сравнению с методами обнаружения микрофилярий.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Циркулирующий антиген микрофилярий обнаруживается в сыворотке методом ELISA; некоторые виды исследований проводятся в специализированных лабораториях. На результаты исследования на антиген не оказывают влияния кишечные паразиты, *D. reconditum*, гемолиз и одновременное применение диэтилкарбамазина, ивермектина или милбемицина. Позитивные результаты могут обнаруживаться самое раннее через пять-шесть месяцев, а обычно — через шесть-семь месяцев после инфицирования. Ложноотрицательные результаты отмечаются на ранних стадиях развития инфекционного процесса и могут возникать у инфицированных животных одного пола (только самцов) или у животных с низким содержанием микрофилярий — меньше пяти. Необходимо повторно провести тест через два-три месяца для выявления собак, у которых результаты были негативными из-за ранней стадии развития инфекции. После эффективного лечения препаратами против половозрелых форм микрофилярий примерно через 12 недель результаты теста становятся негативными. Для кошек серологическое исследование на циркулирующие антигены обладает ограниченной эффективностью из-за низкого содержания половозрелых форм (т.е. 1—5), что может послужить причиной лож-

ных негативных результатов. При экспериментальном инфицировании кошек позитивные результаты отмечались примерно через восемь месяцев. Таким образом, позитивные результаты теста подтверждают инфекцию, тогда как негативные не исключают дифиляриаза.

Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения циркулирующих микрофилярий, наличия характерных изменений при рентгенографическом исследовании (правостороннее увеличение размеров сердца, увеличение диаметра легочных артерий с извитостью или без нее и легочная интерстициальная инфильтрация) или обнаружения циркулирующих антигенов микрофилярий. Собакам, у которых при наличии клинических признаков заболевания отсутствует микрофиляриемия, необходимо провести серологическое исследование и рентгенографию грудной полости. У ранее инфицированных и вылеченных собак на рентгенографическом снимке грудной полости не всегда возможно отличить «новые» поражения от «старых». В таких случаях необходимо провести серологическое исследование. У инфицированных кошек могут быть негативные показатели теста Кнотта и серологических тестов; результаты должны интерпретироваться с учетом данных рентгенографического исследования грудной полости.

Определение титра антител к микрофиляриям (у кошек)

Редкие показания. Исследование проводится у животных с кашлем, рвотой по неустановленным причинам, глубоким обмороком или при наличии признаков дифиляриаза, обнаруженных при рентгенографическом исследовании.

Лабораторные исследования, артефакты и интерпретация результатов. Анализ позволяет определить IgG-антитела к *D. immitis*. Для кошек это исследование обладает более высокой чувствительностью по сравнению с тестами на антиген половозрелых форм и методами обнаружения микрофилярий. Анализ высоко специфичен, перекрестная реактивность с *D. reconditum* отсутствует. Точность негативных результатов приближается к 100%; при таких показателях у кошек крайне низка вероятность заболевания. Однако точность позитивных результатов составляет менее 100%, так как циркулирующие антитела могут обнаруживаться у кошек, переболевших дифиляриазом.

Литература

- Addie DD, Jarrett O: A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens. Vet Rec 1992; 130:133—137.
Anderson BE, Green CE, Jones DC, et al: *Ehrlichia ewingii* sp. nov., the etiologic agent of canine granulocytic ehrlichiosis. Int J Syst Bacteriol 1992; 42:299—302.

Цитологическое исследование неопластических образований и очага воспаления

• Методы цитологического исследования

Приготовление препаратов на предметном стекле

Красители

Микроскопы

• Интерпретация результатов цитологического исследования

Методы исследования цитологических препаратов

Общая схема исследования цитологических препаратов

Очаг воспаления

Воспаление с преобладанием нейтрофилов

Гранулематозное и пиогранулематозное воспаления

Хроническое воспаление

Воспаление с преобладанием эозинофилов

Воспаление с преобладанием лимфоцитов

Некоторые этиологические факторы воспаления

Характерные особенности грибковой инфекции

Гистоплазмоз

Споротрихоз

Криптококкоз

Риноспоридиоз

Кокцидиоидомикоз

Бластомикоз

Кандидоз

Грибы рода *Pityrosporum*

Прототекоз

Аспергиллез

Мицетома

Мукоромикоз

Грибы рода *Alternaria*

Дерматофиты

Высшие бактерии

Микобактериоз

«Болезнь лососевых рыб»

Эрлихиоз

Токсоплазмоз

Лейшмания

Цитауксзооноз

Пролиферативные новообразования (неоплазии)

Первоначальные заключения

Определение типа клеток

Критерии злокачественности

Цитологическая диагностика некоторых опухолей

Опухоли молочных желез

Опухоль параанальных желез

Переходноклеточная карцинома

Липома

Опухоли тучных клеток

Гистиоцитома

Трансмиссивная венерическая опухоль

Эпидермальная инклюзионная киста

Гематома/серома

Цитологическое исследование тканей печени

Цитологическое исследование лимфатических узлов/лимфосаркома

Цитологическая диагностика имеет множество достоинств. Для проведения цитологического исследования требуется минимум оборудования, поэтому его можно осуществить в любой клинике, а быстрота получения результатов исключает ожидания данных в течение одного или нескольких дней, как при гистологическом исследовании. Ме-

тод аспирации тонкой иглой цитологического исследования характеризуется минимальной инвазивностью и вызывает минимальный стресс у пациентов, к тому же он может исключить применение анестезии и хирургического вмешательства. В этой главе описывается цитологическая диагностика новообразований. Цитологическое исследова-

не жидкостей организма, вагинальных секретов, семенной жидкости, выделений из дыхательного тракта и специфических органов рассматривается в соответствующих главах.

Данное исследование иногда позволяет предотвратить хирургическое вмешательство. Хирургическое удаление таких доброкачественных образований, как липомы или эпидермальные инклюзионные кисты, не требуется. Это делается без обширного иссечения окружающих тканей («вылушиванием»), тогда как при удалении злокачественных опухолей проводится обширное иссечение тканей. При наличии каких-либо признаков злокачественности опухоли (например, вероятности карциномы или саркомы) перед проведением хирургического удаления опухоли и гистологической диагностики животное исследуется на наличие метастазов, и если они есть, то хирургической операции может не потребоваться. При сильной васкуляризации опухоли или ее высокой инвазивности, чтобы осуществить хирургическое вмешательство, нужно установить диагноз. Для этого вместо гистопатологического исследования может потребоваться цитологическое. Постановка специфического диагноза на опухоль позволяет на ранних этапах начать специфическое лечение. Если определено, что имеет место лимфосаркома, то обычно предпочтительнее проводить химиотерапию, а не хирургическую операцию.

Возможности цитологической диагностики ограничены. Гистопатологическое исследование чаще позволяет поставить диагноз, и оно более конкретно: исследование гистологического среза дает возможность получить больше информации (т.е. исследовать строение ткани) по сравнению с определением количества клеток в мазке. Хотя цитологическое исследование в некоторых случаях позволяет поставить окончательный диагноз (например, при инфекционных заболеваниях, опухоли тучных клеток, лимфосаркоме, липоме), с помощью него в основном ставится общий диагноз (например, эпителиальное образование без цитологических признаков злокачественности), и для постановки окончательного диагноза требуется гистологическое исследование. Например, в проведенном исследовании из 147 опухолей кожи только в 105 случаях (71%) цитологический диагноз подтверждался гистологическим (Griffiths et al., 1984). Радикальные меры (усыпление) могут применяться только после подтверждения диагноза.

Но существуют и исключительные случаи, когда цитологическое исследование может иметь такую же или даже большую диагностическую ценность по сравнению с гистологическим. Так, определение индивидуальных особенностей клеток при лейкемии имеет большее диагностическое значение, чем исследование тканей. В проведенном ис-

следованиях 64 круглоклеточных опухолей в 60 случаях цитологическое исследование позволило поставить правильный диагноз, а в некоторых случаях было более диагностическим, чем гистологическое (Duncan and Prasse, 1979). Цитологический диагноз совпадал с гистологическим во всех случаях исследования следующих новообразований: 37 опухолей тучных клеток, 11 меланом, двух гистиоцитом и одной кожной лимфосаркомы (Griffiths et al., 1984). Точный цитологический диагноз также был поставлен при плоскоклеточных карциномах, липомах и при наличии метастазов в лимфатических узлах.

МЕТОДЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Приготовление препаратов на предметном стекле

При приготовлении препаратов основной целью является получение значительного количества хорошо окрашенных интактных клеток, которые бы отражали состав новообразования. Предположим, что получена проба определенного участка. Аспират или мазок-отпечаток должны отражать основное заболевание. Получать пробы с поверхности тела обычно проще, но они чаще бывают ошибочными (рис. 16.1).

Исследование проб более глубоких тканевых слоев чаще позволяет поставить диагноз. Эпителиальные клетки края язв имеют анапластический



Рис. 16.1. Области получения проб при наличии образования.

На разных участках можно получить разные популяции клеток. Клетки из новообразования наиболее показательны и имеют диагностическое значение. Пробы, полученные с поверхности, могут содержать только некротизированный септический экссудат. Незрелые гиперпластические эпителиальные клетки, расположенные по краям язвы, имеют нередко сходство с клетками карциномы. Материал, полученный из некротического центра, содержит только органические остатки. Клетки пограничной зоны могут быть представлены фибробластами капсулы или клетками местной воспалительной реакции. Зрелые жировые клетки или клетки крови получают из прилегающей нормальной ткани.

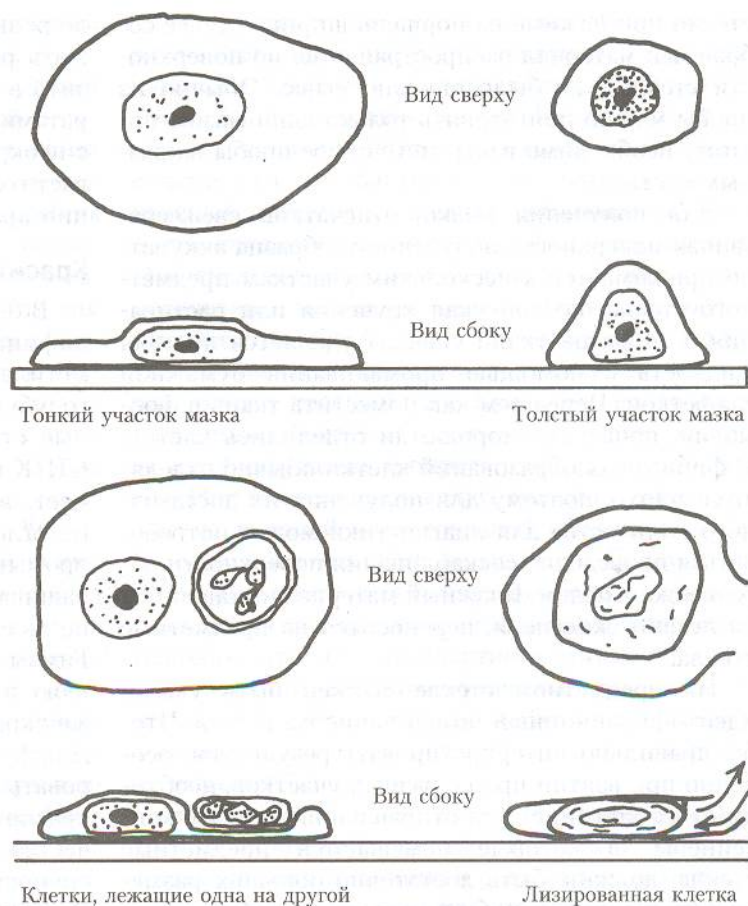


Рис. 16.2. Морфология клеток в трех измерениях.

Клетка, показанная справа сверху, находится в толстом участке мазка и поэтому она не может распределиться по большой поверхности. Сверху она выйдет меньше и темнее по сравнению с клеткой, показанной слева сверху, которая распределяется по поверхности в тонком участке мазка, что дает возможность правильно ее охарактеризовать. На поверхности эпителиальной клетки, расположенной слева внизу, находится нейтрофил. Если смотреть сверху, то кажется, что он находится внутри этой клетки. Частично лизированная клетка, показанная справа внизу, имеет бугристое, увеличенное ядро и ядрышко и может быть принята за злокачественную клетку, а не просто за поврежденную.

вид, так как они активно пролиферируют для того, чтобы закрыть поверхность язвы (например, язвы роговицы при цитологическом исследовании могут иметь сходство с плоскоклеточной карциномой). На изъязвленных поверхностях часто возникают вторичные воспалительные и септические процессы. Обнаружение клеток в глубоких слоях образования, имеющих сходство со злокачественными клетками, чаще свидетельствует о злокачественности. Центры образований мягких тканей могут содержать некротические или геморрагические массы, поэтому исследование менее объемной, плотной или более выделяющейся краевой зоны образования, имеет большее диагностическое значение.

При аспирации тонкой иглой необходимо получить только одну или несколько маленьких капель жидкости для приготовления мазка, аналогичного мазку крови. Он должен быть тонким, чтобы клетки располагались в одной плоскости, а поле для исследования было большим (рис. 16.2).

В толстом мазке клетки более вытянуты вверх, и при исследовании их диаметр кажется меньше. В толстом мазке клетки из-за своей вытянутости при окрашивании имеют более темный цвет. Белковые и некротические остатки в высушенных мазках, окружая клетки, взаимодействуют с красителем. Если жидкость имеет вязкую консистенцию, то

для получения тонкого мазка может потребоваться приготовление раздавленной капли. Капля жидкости помещается между двумя предметными стеклами и после того, как она растечется до своего максимального диаметра, стекла плавно сдвигаются в разные стороны так, чтобы их поверхности были прижаты одна к другой. Таким образом, на каждом предметном стекле получается по мазку.

Специалистами описан неаспирационный (капиллярный) метод получения проб (Menard and Raparorges, 1995). Сообщается, что он более прост в проведении и позволяет получить образцы, содержащие меньшее количество крови или большее количество клеток, особенно из сильно васкуляризованных тканей (например, аспиратов печени). Описанный здесь метод является модификацией неаспирационного метода, применяемого в университете Оклахомы. В шприц объемом 10 мл аспирируется 5 мл воздуха и присоединяется игла № 22. Для лучшего контроля шприц держится за основание иглы, и опухоль фиксируется свободной рукой. Игла вводится в образование и быстро продвигается вперед-назад по одному и тому же каналу пять или шесть раз. Отрицательное давление *не* применяется. Клетки собираются из-за сдвига иглы и капиллярного эффекта. Игла вынимается из образования, и собранные клетки быстро удаляются из иглы на чистое предметное

стекло при нажиме на поршень шприца. Далее собранный материал распространяется по поверхности стекла, как было описано выше. Обычно из пробы можно приготовить только один мазок, поэтому необходимо взять три-четыре пробы из разных мест.

Для получения мазков-отпечатков свежесрезанная поверхность полученного образца аккуратно прижимается к нескольким участкам предметного стекла, не допуская кручения или растирания. С образца ткани сначала удаляется лишняя жидкость с помощью промакивания бумажной салфеткой. Перед тем как поместить ткань в формалин, проверьте, хорошо ли отделились клетки. С фиброзных образований клетки обычно отделяются плохо, поэтому для получения их достаточного количества для диагностики может потребоваться проведение соскабливания поверхности образца скальпелем. Влажный материал, оставшийся на лезвии скальпеля, переносится на предметные стекла.

На предметном стекле должен быть указан идентификационный номер пациента и дата. Чтобы правильно интерпретировать результаты, особенно при взятии проб с разных участков, необходимо их описание. Для отправления по почте контейнеры, в которые помещаются предметные стекла, должны быть достаточно больших размеров (например, коробка), для того чтобы можно было проставить штампы автоматическим почтовым оборудованием. При отправке по почте предметные стекла в тонких двусторонних картонных коробочках, которые помещаются в конверт, часто бьются. Это происходит даже когда конверты идут с пометкой «Не трогать руками».

Для окрашивания мазков красителями типа Райта и новым метиленовым синим необходимо высушить мазки на воздухе. При окрашивании мазков красителями Папаниколау или Сано требуется фиксация мазков в спирте. Медленное высушивание на воздухе клеток, находящихся во влажной среде, может привести к их повреждению, поэтому хотя и редко, для этого используется фен, который позволяет ускорить данный процесс. Его необходимо держать достаточно далеко от препарата, чтобы тот не «сварился». При хранении препарата необходимо предупредить его запыление. Неокрашенные клетки могут быть съедены мухами. Дотрагивайтесь только до боковых поверхностей предметного стекла, иначе плоские клетки с кончиков пальцев могут попасть в мазки и повлиять на интерпретацию исследования препаратов.

Чаще всего избыточное голубое окрашивание мазков при использовании красителя Райта вызывает воздействие формалина. Образцы ткани, используемые для получения мазков-отпечатков, не

должны храниться в формалине. Нельзя его держать рядом с красителями или мазками, перевозить в одной упаковке с цитологическими препаратами, так как пары его могут взаимодействовать с неокрашенными клетками. Гепарин также вызывает голубое окрашивание клеток при использовании красителя Райта.

Красители

В большинстве клиник необходимы только модифицированный краситель типа Райта и новый метиленовый синий. Краситель Райта содержит голубую и оранжевую краски, окрашивает кислотные структуры, такие как нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) в ядре, в синий или в фиолетовый цвет, а основные структуры — белки (например, гемоглобин в эритроцитах) — в оранжевый. При промывании водой или при влиянии пробы на окрашивание pH изменяется. «Быстрые» красители не являются настоящими красителями Райта или Гимзы (например, Романовского), но содержат синюю и оранжевую краску для получения такого же окрашивания. Широко используется краситель Дифф-Квика, так как он позволяет легко регулировать окрашивание клеток. Голубая и оранжевая краски находятся в отдельных емкостях, и количество погружений в краску регулирует интенсивность голубого или оранжевого окрашивания. В 1998 году набор красителя Дифф-Квика от VWR Scientific Products (68 100—408) стоил 149,04 доллара, а бутылочки с новым метиленовым синим объемом 112 мл — 8,00 долларов. Краситель Дифф-Квика хорошо выявляет включения вируса чумы в мазках крови. При использовании модифицированных красителей Райта гранулы некоторых тучных клеток иногда не окрашиваются.

Новый метиленовый синий является монокромным красителем, который дает разную интенсивность синего окрашивания. Препарат приготавливают в виде влажной взвеси, помещая каплю нового метиленового синего на высохший мазок и накрывая сверху покровным стеклом. Для предупреждения образования воздушных пузырьков на наиболее важном с диагностической точки зрения участке мазка покровное стекло нужно класть аккуратно, так чтобы при этом капля нового метиленового синего увлажнила всю поверхность мазка перед тем, как она будет покрыта покровным стеклом. Окрашивание происходит сразу же. Новый метиленовый синий хорошо окрашивает ядра и позволяет четко видеть нити хроматина (*«Цветной препарат 6С»*). Такие детали строения ядра имеют большое значение при оценке злокачественности клеток. Прозрачность нового метиленового синего является основным его достоинством, так как это позволяет фокусировать микроскоп на различных слоях тканевых фрагментов

для выявления индивидуальных особенностей клеток и исследовать строение ткани в трех измерениях. Часто фрагменты ткани в мазках опухолей наиболее информативный диагностический материал, но при окрашивании их красителем Райта они становятся слишком темными, и тогда невозможно их исследовать. Фрагменты ткани подобны тонким срезам, полученным при биопсии, и позволяют определить расположение клеток в новообразовании. Они дают возможность установить тип ткани, а также провести исследование прилегающих клеток на их истинную вариабельность, указывающую на злокачественность по сравнению с вариабельностью отделенных друг от друга клеток в мазке, которые могли попасть в мазок из других мест или относиться к другому типу клеток образования.

Надо отметить, что новый метиленовый синий является замечательным красителем для окраски деталей ядра, фрагментов тканей и большинства грибов. Краситель Райта лучше всего использовать для исследования повреждений воспалительного характера, так как при окрашивании лейкоциты имеют такой же вид, как и в мазках крови, а бактерии окрашиваются синим цветом характерного для них оттенка («Цветной препарат 4А»). Хотя краситель Райта не окрашивает детали ядра так же хорошо, как новый метиленовый синий, он дает возможность исследовать ткани клеток на злокачественность и отлично окрашивает большинство грибов. Лучше всего окрашивать образцы одного и того же повреждения и красителем Райта, и новым метиленовым синим, так как каждый из них позволяет исследовать разные характерные особенности клеток. Цитоплазматические структуры лучше видны при окрашивании красителем Райта. Микроорганизмы, не обнаруживаемые в препаратах, окрашенных одним красителем, обычно выявляются при окрашивании другим. Использование только одного красителя может привести к тому, что характерные черты, позволяющие поставить диагноз, не будут обнаружены.

Можно использовать и другие красители. При окрашивании каплей нового метиленового синего с добавлением Судана или другого красителя нейтральных жиров происходит избирательное окрашивание жиров и хорошее окрашивание деталей клеток. Такая комбинация красителей эффективна при исследовании образцов при жировой дистрофии печени («Цветной препарат 5Е»), при хилотораксе («Цветной препарат 5В»), аспирационной пневмонии или липидных гранулемах. Новый метиленовый синий окрашивает ядра и другие клеточные структуры в синий цвет, а Судан — жиры в красный.

Окрашивание по Граму позволяет дифференцировать грамотрицательные бактерии от грамполо-

жительных при посеве в чашках Петри на кровяном агаре. Для грамположительных и грамотрицательных бактерий используются разные антибиотики. Однако окрашивание по Граму не подходит для исследования бактерий, содержащихся в экссудатах (т.к. все бактерии часто окрашиваются в красный цвет), и необходимо соблюдать осторожность, поскольку окрашивание может варьировать. Оно также не эффективно для выявления в цитологических мазках, имеющих белковую основу красного цвета («Цветной препарат 4С»), малого количества грамотрицательных бактерий, окрашивающихся в красный цвет. Краситель Райта всегда окрашивает бактерии в голубой цвет, что облегчает их обнаружение и определение размера и формы. Исключение составляют микобактерии, которые из-за своей воскообразной оболочки вообще не окрашиваются. Окрашивание по Граму лучше всего проводить в бактериологических лабораториях, тогда как краситель Райта предпочтительнее использовать для стандартного цитологического исследования. Кислотоустойчивые красители используются редко, так как инфекции, вызванные микобактериями, встречаются редко («Цветной препарат 4D»).

Краситель Папаниколау или модифицированный трихромовый краситель Сано в основном применяется в медицине и редко в ветеринарии. У него есть свои достоинства, но мы не считаем его использование рентабельным или необходимым в нашей ветеринарной практике. При окрашивании клеток этим красителями установлены специфические критерии злокачественности клеток. Краситель Папаниколау относится к прозрачным красителям, что позволяет исследовать толстые фрагменты тканей и характерные особенности ядер. Перед таким окрашиванием мазки должны быть быстро зафиксированы в спирте.

Микроскопы

Для проведения цитологического исследования необходим микроскоп хорошего качества. Для длительного исследования мазков удобнее пользоваться бинокулярным микроскопом. Рекомендуются использовать четыре объектива. Для получения общей картины мазка используется сила увеличения $\times 4$ и $\times 10$, для исследования препаратов иммерсией $\times 40$ и $\times 100$, а для изучения мелких деталей препарата иммерсией в масле — $\times 100$. Объективы одинакового увеличения взаимозаменяемы. Микроскоп хорошего качества с необходимым оборудованием стоит от 1200 долларов до 2 000 долларов, но он используется в клинике для многих целей и должен поддерживаться в хорошем состоянии.

Планахроматический объектив для исследования препаратов в масле с силой увеличения $\times 50$ (от $\times 40$ до $\times 60$) за время, которое он служит, оку-

зает себя на 350—400 долларов. Увеличение имеет значение для изучения большинства деталей и позволяет исследовать больше клеток за меньшее время. Исследование большего числа клеток в большем поле зрения при использовании объектива с силой увеличения $\times 100$ позволяет эффективнее определять отличия между клетками и их проще идентифицировать. При применении более дорогих планохроматических линз в фокусе оказывается все поле зрения в отличие от более дешевых ахроматических линз. При более широком поле зрения требуется меньше времени для обнаружения клеток, отсутствующих в норме. Объектив для исследования в масле с силой увеличения $\times 50$ не требует использования покровного стекла для мазков. При исследовании цитологического препарата, окрашенного красителем Райта, с использованием объектива с силой увеличения $\times 40$ для исследования в сухой среде клетки видны нечетко, так как они окружены воздухом. Если применяется промежуточная среда с покровным стеклом или маслом, воздух не взаимодействует с клетками и не мешает подробно изучить их строение. Будет быстрее, если добавить каплю масла, чем готовить препараты с покровным стеклом. Однако мазки с добавлением масла неудобно хранить, и они менее стойкие.

Раз в один — три года квалифицированный специалист должен мыть и смазывать микроскоп. Его надо накрывать полностью, поскольку это предупреждает скопление пыли в труднодоступных для очистки местах. После его использования необходимо каждый раз удалять масло с линз, так как оно может проникать за линзы, что делает их непригодными. Для удаления загрязнений с линз иногда может потребоваться ксилол или специальный очиститель. Такой материал, как Kimwipe, не оставляет пушинок после использования и очень эффективен для протирания объективов микроскопа, которые не применяются для фотомикроскопии. Kimwipe лучше, чем бумага для линз, абсорбирует масло, и поэтому позволяет более эффективно очистить поверхность. Для того чтобы очистить углубление вогнутой линзы, используется хлопчатобумажный тампон, увлажненный специальным очистителем. Окончательное полирование линзы объектива проводится с использованием бумаги для линз. Следует очищать фильтры, источники света, предметный столик и конденсор. Необходимо избегать резких вибраций, которые, например, возникают при передвижении микроскопа по поверхности стола или при резком его опускании на поверхность. Это может вызвать смещение призмы с оптической оси, что приведет к раздваиванию изображения.

Конденсор должен располагаться так, чтобы были видны детали изображения (например, мож-

но чтобы он находился в оптимальном положении (освещение Кёхлера), его необходимо установить близко к поверхности предметного стекла, находящегося на предметном столике. Для более специфических исследований нужно ежедневно выполнять ряд простых действий. При использовании объектива с высокой силой увеличения (например, $\times 40$) сфокусируйтесь на клетках мазка. Полностью закройте диафрагму в нижней части микроскопа. Далее медленно перемещайте конденсор вверх-вниз, пока границы круга света в поле зрения не станут четкими. Оставьте конденсор на этом оптимальном уровне. Разместите круг света в центре поля зрения. Затем откройте диафрагму так, чтобы в поле зрения не было тени. Закрывайте диафрагму в конденсоре до того момента, пока не начнется слабое понижение освещения. Это должно обеспечить немного большую контрастность внутриклеточных структур. Настройка диафрагмы конденсора также может проводиться, если снять правый объектив с силой увеличения $\times 10$ и смотреть в тубус, одновременно немного закрывая открытую полностью диафрагму конденсора (уменьшая диаметр светового круга на 5—10%). Отверстие диафрагмы в конденсоре часто сильно закрыто, поэтому лучше открывать его полностью, чем получать менее контрастное изображение при закрытом отверстии. При оптимальном расположении видна любая пыль на конденсоре или источнике света. Удалите пыль или немного переместите конденсор так, чтобы она не была видна.

Некоторые специалисты не используют оптимальное расположение из-за слишком яркого света, но лучше применять фильтры нейтральной плотности, лампу с регулятором освещения или более контролируемый источник света, чем получать плохую видимость деталей клеток. «Поворачиваемые» линзы конденсора в микроскопах Райхерта (American Optical) должны быть повернуты, за исключением микроскопии с использованием объективов с малой силой увеличения ($\times 2.5$ и $\times 4$). При отсутствии надобности в исследованиях особенностей морфологического строения, когда требуется обнаружить только такие объекты, как яйца паразитов, мочевые цилиндры или тромбоциты в гемоцитометре, конденсор ставится в крайнее нижнее положение, которое делает объекты более контрастными.

К основным ошибкам при микроскопическом исследовании относится расположение предметного стекла вверх дном. В таком случае возможно сфокусировать изображение на клетках при средней силе увеличения ($\times 10$ или $\times 40$), но не с объективом с силой увеличения $\times 100$ для исследования в масле, так как клетки при этом будут находиться на другой стороне предметного стекла.

Также невозможно сфокусировать изображение при использовании большого увеличения при слишком толстом покровном стекле или промежуточной среде. Если регулятор настройки точного фокуса дальше не поворачивается в необходимом направлении, то настройте грубую установку микроскопа за требуемым полем фокусирования и далее поверните регулятор настройки точного фокуса в противоположном направлении для восстановления возможности фокусирования. Если изображение клеток выглядит преломленным и детали строения видны плохо, то, возможно, неправильно установлено освещение. Настройте освещение по Кёхлеру. Если при использовании объектива с силой увеличения $\times 100$ удастся сфокусироваться на клетках, а с силой увеличения $\times 45$ для сильно высушенных препаратов не удастся, то это свидетельствует о загрязнении объектива с силой увеличения $\times 45$ маслом, и поэтому необходимо очистить его ватным тампоном.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Обычно новообразование состоит из пролиферативных клеток ткани, скопления клеток воспаления или и тех и других. Разные образования могут включать гематомы, кисты или локальные

очаги некроза. Рассмотрим характерные особенности каждого типа и их разновидности, которые коротко перечислены на *рис. 16.3*.

Методы исследования цитологических препаратов

Врачи проходят обширную микробиологическую, гистологическую и патологическую практику, поэтому большинство сможет научиться интерпретировать цитологические мазки после ознакомления с возможностями этого исследования и практикования. Один из способов продолжения обучения — проведение цитологического исследования удаленных путем хирургического вмешательства образований и сравнения этих результатов с данными гистопатологического исследования. Цитологическое исследование относится к визуальным методам, поэтому для визуального сравнения необходимо приобрести один или несколько цитологических атласов, книг или дисков CD-ROM (Cowell and Tyler, 1989; Tvedten, 1996). Для правильной интерпретации результатов необходимо руководствоваться схемой проведения диагностики аспиратов или мазков-отпечатков новообразования. Далее предлагается краткая схема проведения исследования, а в последующих разделах содержится описание подробностей исследования.

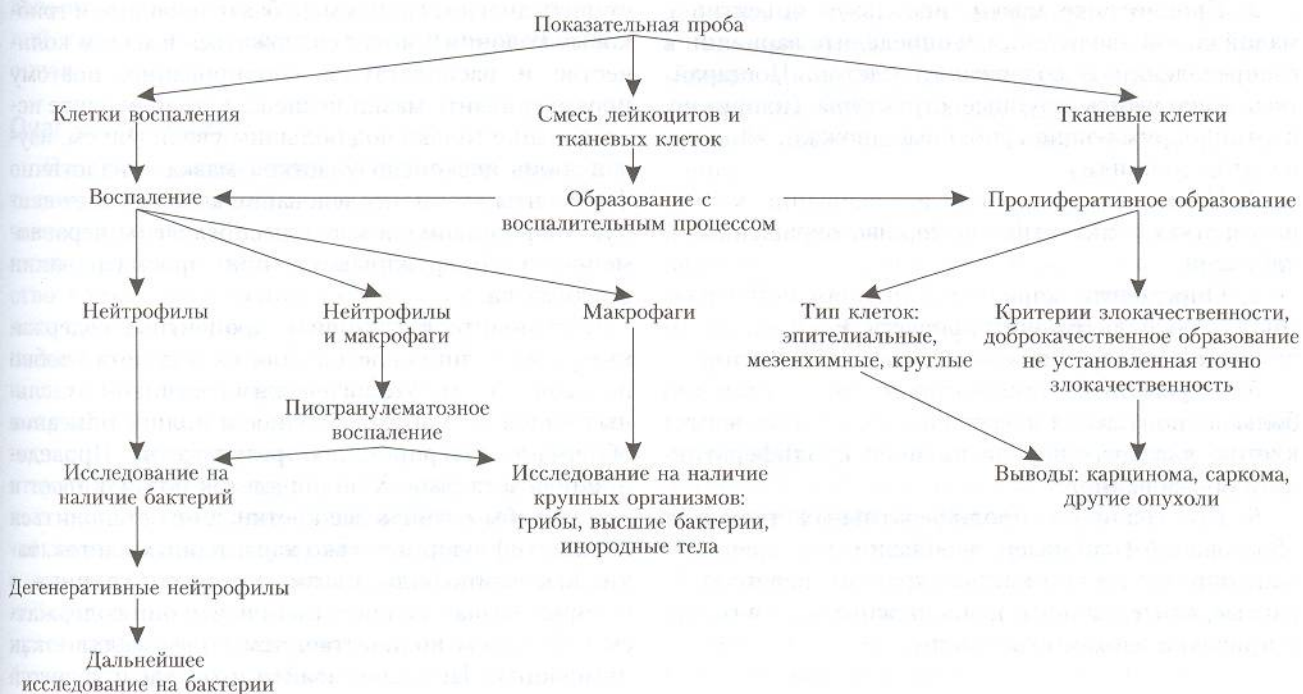


Рис. 16.3. Основные методы цитологического исследования.

Большинство диагностических проб первоначально разделяются на воспалительные или пролиферативные или одновременно на те и другие. Пробы воспалительного характера исследуются на возможное наличие микроорганизмов, вызывающих воспаление. Наличие дегенеративных изменений в нейтрофилах стимулирует дальнейший поиск бактерий. Проллиферативные участки исследуются на тип клеток и наличие признаков злокачественности. Далее подводятся краткие итоги. При наличии образования с воспалительным процессом в зависимости от того, какой процесс преобладает, используются методы диагностики при воспалительном или при пролиферативном процессе.

Образцы, полученные для цитологического исследования, могут не отражать клеточное строение поражения. Случайно могут быть получены образцы прилегающих структур. Например, одной из основных ошибок является аспирация подчелюстной слюнной железы вместо лимфатического узла. При этом мазки содержат нормальные, зрелые ацинозные и проточные структуры с пенистыми эпителиальными клетками. В результате исследования будет установлено, что проба не соответствует новообразованию, не определяется наличие аденомы или метастазирующей карциномы. К другим примерам относятся случайное получение проб ткани печени во время получения аспирата «грудной полости», сквозное прохождение иглы через небольшое образование и аспирация только подкожного жира. При взятии пробы мочи методом цистоцентеза при случайном проколе кишечника проба может быть загрязнена бактериями кишечника. Для получения правильных результатов исследования часто необходимы интуиция и опыт.

Общая схема исследования цитологических препаратов

1. Убедитесь, что в мазке присутствует достаточное количество интактных, правильно окрашенных клеток, которые соответствуют новообразованию.

2. Просмотрите мазки, используя объектив с малой силой увеличения, и определите вариации в распределении и содержании клеток. Постарайтесь обнаружить крупные структуры (например, клетки, окружающие грибковые дрожжи, яйца паразитов, личинки).

3. Начинайте подробное исследование клеток на участках с интактными, хорошо окрашенными клетками.

4. Определите, характерна ли популяция клеток для воспалительного процесса. Если да, то постарайтесь обнаружить этиологический фактор.

5. Определите, присутствует ли достаточно большая популяция невоспалительных (тканевых) клеток, указывающих на наличие пролиферативного образования.

6. При наличии пролиферативных тканевых образований (например, неоплазии или гиперплазии) определите тип клеток (круглые, веретенообразные, эпителиальные), обнаруживаемых в мазке, и признаки злокачественности.

Первоначально необходимо провести макроскопическое исследование мазков для определения участков, которые могут иметь наибольшее диагностическое значение. При цитологическом исследовании опухолей препараты, содержащие небольшие фрагменты ткани, имеют наибольшее диагностическое значение и должны быть окраше-

ны новым метиленовым синим или другим прозрачным красителем. Мазки с наибольшим содержанием клеточных элементов имеют ценное диагностическое значение и наиболее интенсивно окрашиваются синим, так как содержат больше всего ядерных структур. Мазки с небольшим количеством ядерных клеток, полученные из проб, разведенных кровью, при окрашивании красителем Райта приобретают оранжевый цвет, что свидетельствует о малой вероятности постановки диагноза.

Нередко специалисты начинают проводить исследование сразу с использованием объектива с силой увеличения $\times 100$ в масле и продолжают до тех пор, пока не устают глаза. Сначала для просмотра мазка необходимо применять объективы с небольшой силой увеличения. Это позволяет обнаружить наиболее информативные участки мазка, которые затем исследуются в масле с использованием объектива с сильным увеличением. Наиболее информативные участки имеют тонкий слой и содержат интактные, хорошо окрашенные отделенные одна от другой клетки. Плохо окрашенные красителем Райта клетки имеют измененную, бледную, диффузную голубую окраску. Окраска и исчерченный вид некротизированных, лизированных клеток указывает на то, что этот участок не стоит исследовать. Структуры, позволяющие поставить диагноз (например, бактериальные и грибковые колонии), могут содержаться в малом количестве и располагаться изолированно, поэтому просматривайте мазки неспеша и не проводите исследование только под большим увеличением, изучая лишь несколько участков мазка. Аналогично фрагменты ткани, исследование которых дает ценную информацию, в мазке распределены неравномерно и обнаруживаются при просмотривании всего мазка.

Установите и запишите процентное содержание разных типов клеток. Для их подсчета удобно пользоваться гематологическим счетчиком отдельных видов лейкоцитов. Точное и полное описание облегчает интерпретацию результатов. Проведение подсчета разных видов клеток подталкивает к тому, чтобы изучить все клетки, а не остановиться на идентификации только характерных клеток, таких как эозинофилы, плазматические и крупные, о которых создается впечатление, что они содержатся в большем количестве, чем более мелкие, как лимфоциты. Не рассчитывайте, что у вас получится идентифицировать все клетки. Для не поддающихся распознаванию клеток эксперты часто используют категорию «другие клетки» и далее описывают их морфологическое строение, обосновывают и свои предположения относительно их происхождения. Если в мазках содержится умеренное или значительное количество клеток, и 99% из них —

лейкоциты, среди которых 90% нейтрофилов, то это однозначно указывает на наличие воспалительного процесса и, возможно, абсцесса. Если крупные мезенхимные клетки, имеющие признаки злокачественности, составляют только 1%, то это скорее всего реактивные клетки (например, фибробласты в очаге воспаления), а не клетки саркомы. При исследовании мазков с участков воспаления обычно обнаруживается несколько не идентифицированных клеток с признаками злокачественности. Если их мало, то они не учитываются. Наоборот, если веретенообразные мезенхимные клетки составляют от 25 до 50% и более клеток, то можно сделать вывод, что образование представляет собой пролиферацию клеток соединительной ткани.

Если анализ свидетельствует о воспалительном процессе с преобладанием нейтрофилов, то мазок необходимо исследовать на наличие наиболее вероятного этиологического фактора (т.е. бактерий). Другой тип воспаления предполагает иные причины. Первоначальные результаты могут указывать на то, что образование представляет собой пролиферацию клеток соединительной ткани, значит нужно исследовать разнообразие и степень развития критериев злокачественности. Далее совокупность цитологических признаков злокачественности используется для дифференциации саркомы от доброкачественных пролиферативных образований, таких как фиброма или активная грануляционная ткань.

Очаг воспаления

При цитологическом исследовании воспалительный процесс диагностируется гораздо чаще, чем опухолевый. Для постановки цитологического диагноза просто необходимо достаточное количество клеток воспаления, которое может варьировать в зависимости от взятой пробы. Редко встречающиеся плазматические клетки и фагоцитирующие макрофаги при исследовании аспирата, полученного с поверхности глаза, указывают на воспалительный процесс, тогда как в гное присутствуют тысячи нейтрофилов. В разведенных кровью пробах необходимо учитывать количество и тип лейкоцитов, которые обычно обнаруживаются в крови. Отношение содержания эритроцитов к лейкоцитам в крови составляет примерно 500:1 с преобладанием содержания нейтрофилов и лимфоцитов. Для постановки диагноза на воспалительный процесс в мазках должно присутствовать большее количество лейкоцитов (например, 20:1) или лейкоциты, которые не обнаруживаются в крови (т.е. плазматические клетки и фагоцитирующие макрофаги). В зависимости от преобладающих типов лейкоцитов используются различные термины и предполагаются разные причины.

Воспаление с преобладанием нейтрофилов

Нейтрофильные инфильтраты (например, образование экссудата, гнойный процесс, образование абсцесса и гнойное воспаление) встречаются так часто, что они практически тождественны с воспалением. Нейтрофилы — наиболее подвижные лейкоцитарные клетки и первые инфильтрируют участок. Некоторые врачи нейтрофильное воспаление называют «острым воспалением», даже несмотря на то, что содержание нейтрофилов может быть высоким при активном хроническом воспалении. Поэтому термин «острый» можно отнести к типу клеток (преобладание нейтрофилов), а не к временному интервалу. Гной в основном состоит из нейтрофилов, находящихся в свободном от других клеток жидком веществе, состоящем из белковых органических остатков клеток, поэтому эти клетки наиболее легко обнаруживаются при исследовании аспиратов или мазков-отпечатков. При взятии соскоба другие клетки не всегда могут также легко отделяться из очага воспаления, особенно фибробласты. Нейтрофил, мигрирующий между многослойными плоскими эпителиальными клетками, может вдавиться в поверхность плоской эпителиальной клетки, что будет выглядеть, как будто он находится внутри нее при ее отшелушивании (рис. 16.2). Наличие нейтрофилов связано с бактериальной инфекцией и некоторыми дрожжевыми инфекциями (например, *Candida*), а к асептическим причинам относятся аутоиммунные процессы (например, полиартрит при системной красной волчанке) и раздражение химическими веществами (например, желчный перитонит).

Бактериальный сепсис. При нейтрофильном воспалении необходимо провести исследования на бактерии. Наиболее часто они обнаруживаются в цитоплазме нейтрофилов («Цветной препарат 4А»). Цитоплазма нейтрофилов обычно прозрачная и не содержит гранулярных остатков. Макрофаги содержат фагоцитированные клеточные остатки, которые могут быть приняты за бактерии. Бактерии четче видны в прозрачной цитоплазме нейтрофилов, а в вакуолях фагоцитов могут быть определены лишь общие черты микроорганизма.

Бактерии, в противоположность гранулярным органическим остаткам, имеют одинаковый размер и форму. Одинаковые клетки, расположенные парами, тетрадами и цепями, представляют скопления бактерий. Осадок красителя Райта имеет коккоподобный вид и может быть принят за коккоподобные бактерии. Осадок красителя отличается от бактерий разным размером частиц, более фиолетовой окраской по сравнению с голубой окраской бактерий и более преломленным изображением (рис. 16.4).

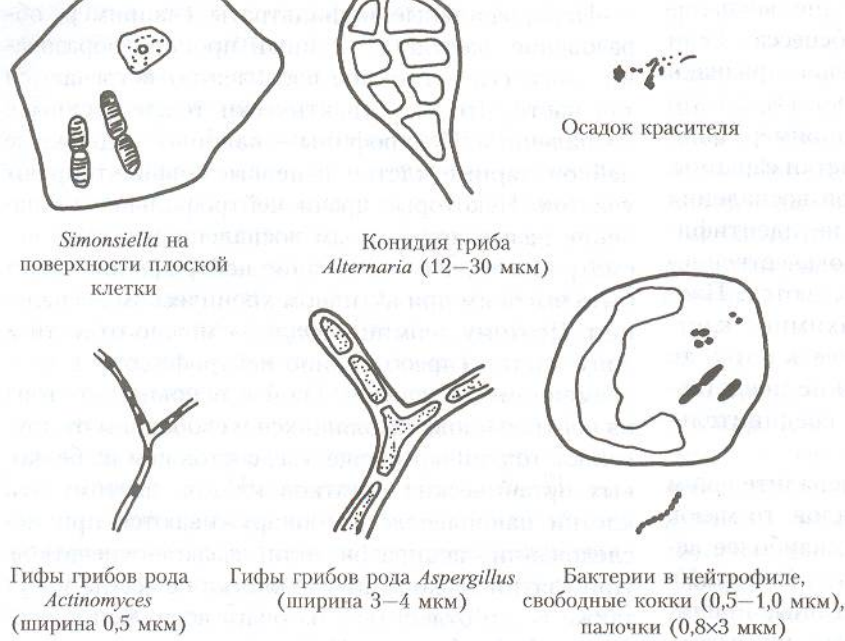


Рис. 16.4. Разные структуры, обнаруживаемые при цитологическом исследовании.

В верхнем ряду показаны структуры, не являющиеся патологическими, которые могут быть приняты за этиологические агенты. *Simonsiella*, изображенная как две пары бактерий, напоминающих следы подошв, относится к нормальной микрофлоре ротовой полости. *Alternaria* состоит из разделенных перегородкой гиф и является основным артефактом. Ее конидии имеют булабовидную форму и разделенные перегородкой камеры. Осадок красителя имеет очень неровную форму и размер, чтобы быть похожим на бактерии, которые изображены ниже. Гифы *Actinomyces* гораздо тоньше гиф таких грибов, как *Aspergillus*. Бактерии лучше всего обнаруживаются в цитоплазме нейтрофилов. Отдельные кокки или палочки, образующие пары, тетрады или цепи, вряд ли являются артефактами.

Описание бактерий должно включать их количество, локализацию (т.е. свободное нахождение в мазке, фагоцитированные бактерии или и то и другое), внешний вид и то, какая присутствует популяция — чистая или смешанная. Эти наблюдения позволяют сделать определенные выводы. Например, наличие чистой популяции крупных кокков внутри нейтрофилов, расположенных парами и тетрадами в мазке абсцедирующего лимфатического узла, свидетельствует об инфекции (например, *Staphylococcus*), тогда как смешанная популяция крупных палочек и кокков разных размеров в нейтрофилах при исследовании мазка абдоминальной жидкости говорит о повреждении стенки кишечника. Нитевидные микроорганизмы, имеющие форму бус, указывают на высшие бактерии (например, *Actinomyces*; «Цветные препараты 4В и 4С»).

Присутствие фагоцитоза бактерий указывает на то, что они, вероятно, могли вызвать инфекционный процесс. Свободные бактерии в мазке менее вероятно являются источником инфекции, так как они могли попасть при его загрязнении бактериями или грибами, содержащимися в красителе, или во время получения пробы. Бактерии, обнаруживаемые на клетках многослойного плоского эпителия, обычно представляют нормальную микрофлору поверхности тела. К нормальной микрофлоре ротовой полости и глотки собак относится *Simonsiella*. Обнаружение этой крупной бактерии указывает на то, что часть пробы была получена из ротовой полости или глотки (фото 7 и рис. 16.4). Выявление *Simonsiella* и других бактерий на чешуйках позволяет предположить, что то малое ко-

личество свободных бактерий, которое обнаруживается в пробах, полученных из транстрахеальных смывов или при бронхоальвеолярном лаваже, может происходить не из нижних воздухоносных путей.

Дегенеративные нейтрофилы. Как долго следует продолжать поиски бактерий в нейтрофильном экссудате? Они могут находиться в каждом поле зрения или присутствовать в очень малых количествах. Лечение антибиотиками вызывает понижение содержания бактерий до значений, не обнаруживаемых при цитологическом исследовании. Важным показателем может быть внешний вид нейтрофилов. Если присутствуют дегенеративные формы нейтрофилов, то мазки необходимо исследовать дольше, чем обычно. Бактериальные токсины вызывают быструю гибель нейтрофилов. Наличие дегенеративных изменений предполагает, но не подтверждает сепсис. Преобладание недегенеративных форм нейтрофилов указывает на асептическую среду, и тогда исследование на бактерии может быть не таким продолжительным (т.е. в течение 10–15 минут). Однако некоторые бактерии менее токсичны для нейтрофилов, а иногда они обнаруживаются в недегенеративных нейтрофилах («Цветной препарат 4А»).

Морфологически дегенеративные нейтрофилы характеризуются набуханием ядра (кариолиз) и цитоплазмы. Кариолиз проявляется более светлоокрашенными ядрами, имеющими менее ровную форму, в которых отсутствуют темные, хорошо выраженные гранулы хроматина и тонкие дольчатые ядрышки («Цветной препарат 4В»). Сильно

разрушенные нейтрофилы могут иметь крайне малое сходство с нейтрофилами, когда они набухают и лизируются, превращаясь в «комки» остатков ядер. Необходимо дифференцировать дегенеративные изменения, вызываемые бактериями, от частичного лизиса, возникающего при хранении пробы, разрушении хрупких клеток во время приготовления мазка или при токсическом воздействии небактериальной природы (например, мочи). Цитологи, не имеющие достаточного опыта, часто переоценивают дегенеративные изменения нейтрофилов, исследуя частично лизированные клетки. В гное всегда содержится некоторое количество разрушенных нейтрофилов. Исследуйте только интактные, неповрежденные клетки. Если нейтрофилы с неповрежденной клеточной стенкой не имеют признаков дегенерации, то, вероятно, лизированные нейтрофилы в мазке были разрушены искусственно, а не под действием бактериальных токсинов.

Недегенеративные нейтрофилы напоминают нормальные клетки, обнаруживаемые при исследовании мазков крови (имеют прозрачную цитоплазму и темное тонкое дольчатое ядрышко). При отсутствии бактериальных токсинов клетки живут дольше. Старые нейтрофилы становятся гиперсегментированными и указывают на отсутствие токсинов в среде. У старых, медленно погибающих нейтрофилов также отмечается пикноз или распад хроматина ядер, которые имеют вид непрозрачной, темной массы круглой формы, окрашенной в фиолетовый цвет, находящейся в клетках или в свободном пространстве. Иногда ядра, в которых происходит распад хроматина, могут быть похожи на дрожжи.

Некроз. В гное содержится большое количество вязкого некротического материала. Не принимайте тяжести остатков ядер за слизь или гифы грибов. Остатки ядер идентифицируются по наличию частично лизированного ядра, которому они соответствуют. Некроз предполагается при обнаружении множества лизированных клеток и подтверждается при наличии клеточных остатков, фагоцитированных макрофагами. Кристаллы холестерина обнаруживаются при разрушении некоторых липидов и имеют вид осколков стекла (прозрачные прямоугольные кристаллы). Они не окрашиваются и видны только на фоне другого окрашенного материала. Пигменты крови и кристаллы обнаруживаются при некрозе эритроцитов.

Гранулематозное и пиогранулематозное воспаление

Если клетки воспаления представлены в основном макрофагами (при гранулематозном воспалении) или смесью нейтрофилов и макрофагов (при

пиогранулематозном воспалении), то необходимо искать более крупный, чем бактерии, этиологический фактор (например, грибы или инородное тело). Если этиологический фактор не обнаруживается, то возможно только морфологическое заключение на пиогранулематозное или гранулематозное воспаление. Нейтрофилы по сравнению с макрофагами отшелушиваются легче, поэтому в экссудате и в мазках-отпечатках их содержится больше, чем в срезах тканей. При цитологическом исследовании их обнаруживается больше, чем при гистопатологическом исследовании гранулем. В основном, макрофагами фагоцитируются грибы, высшие бактерии, инородные тела и остатки клеток.

Просмотр мазков имеет крайне важное значение для обнаружения в пробах, полученных из гранулемы языка по причине инородного тела, таких крупных структур, как ость репейника (золотисто-коричневый, прямой, содержащий зазубрины растительный материал). Макроскопический осмотр позволяет обнаружить локализацию грибковых колоний, имеющих вид пятна на мазке, или они могут быть сразу заметны в свежей пробе в виде хлопьев белого цвета с желтоватым оттенком, желтого или зеленого цвета. Макрофаги исследуются на фагоцитированный материал. В гематомах они содержат фагоцитированные эритроциты или продукты распада эритроцитов (гемосидерин, гематоидин), а из некротических поражений — фрагменты ядер и клеточные остатки. Воспалительная реакция в месте инъекции обычно характеризуется высокой концентрацией макрофагов, имеющих остатки эозинофилов (*«Цветной препарат 5F»*). При стеатите в мазках содержатся капельки масла, иногда обнаруживаются желтые кристаллы жира. При окраске смесью капли красителя для жиров (например, Судана) и капли нового метиленового синего в макрофагах обнаруживаются липиды. При использовании метиленового синего и красителя Райта дрожжи и гифы обычно окрашиваются в голубой цвет, но при слабом окрашивании их форма может выделяться на фоне мазка. Для того чтобы убедиться в наличии неокрашенного микроорганизма, используйте другой краситель. Микобактерии не окрашиваются и имеют вид прозрачных щелей (т.е. обесцвеченных палочек) в макрофагах. Можно отправить мазки в диагностическую лабораторию для проведения окрашивания кислотоустойчивыми красителями.

Хроническое воспаление

Хронический воспалительный процесс, при котором отсутствует множество макрофагов, характерное для вышеописанного гранулематозного воспаления, характеризуется смесью плазматических клеток, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофи-

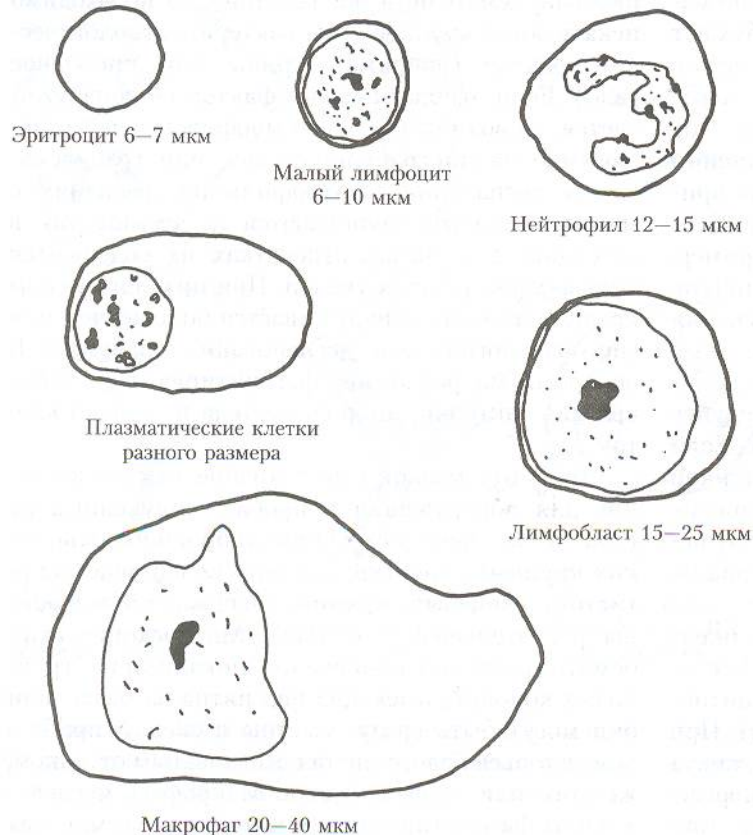


Рис. 16.5. Размер клеток.

Некоторые клетки в мазке могут быть использованы для определения размера инфекционных агентов и степени зрелости неизвестных клеток. Размеры изображенных клеток используются в качестве шкалы.

лов и иногда фибробластов. У собак такой состав клеток предполагается при разлизывании «гранулем», на последних стадиях выздоровления при воспалительных процессах (например, в застарелых абсцессах) или при хроническом воспалительном заболевании с незначительным воспалением (например, при пролиферативном синовите). Мазок, взятый из поражений со значительным фиброзом, часто не содержит клеток и может быть ошибочно принят за плохую пробу, полученную при аспирации. При исследовании повторно взятых проб клетки также не обнаруживаются. Так как фибробласты отшелушиваются плохо, то показателем хронического воспаления при цитологическом исследовании считаются плазматические клетки (Perman et al., 1979).

Воспаление с преобладанием эозинофилов

Обычно воспаление классифицируется по наиболее многочисленному типу лейкоцитов. Так как в норме эозинофилы обнаруживаются в малых количествах, то если они составляют 20—30% от достаточно большой популяции лейкоцитов, это указывает на эозинофильный характер воспаления. У кошек и у сибирских лаек комплексы эозинофильных гранул диагностируются, если мазки, взятые с типичных поражений исследуемой области, свидетельствуют о наличии эозинофильного воспаления с различным содержанием макрофагов,

плазматических и тучных клеток. У кошек для эозинофильной точечной или линейной гранулемы обычно характерны эозинофильные инфильтраты и фибробласты, тогда как эозинофильные изъязвления могут отсутствовать (Scott, 1975). При постановке дифференциального диагноза в зависимости от локализации поражения и анамнеза (например, реакции гиперчувствительности при заражении кошек бешенством) необходимо учитывать паразитарные инфекции (например, *Paragonimus kellicotti*; фото 9) и аллергические реакции, но эозинофильные инфильтраты (описание эозинофилии в гл. 4) также могут возникать при опухолевых (например, опухоли тучных клеток у собак; «Цветные препараты 6А и 6В») и разных инфекционных процессах, воспалительных заболеваниях или при одновременном их течении.

Воспаление с преобладанием лимфоцитов

Небольшое образование или возвышение над поверхностью может состоять из хорошо дифференцированных лимфоцитов и разного количества плазматических клеток. Такие образования встречаются в носоглотке, влагалище и кишечнике, где не предполагается наличие лимфатического узла или очаговой лимфоидной ткани. Эта лимфоидная гиперплазия может быть очаговой (очаговая лимфоидная гиперплазия влагалища) или диффузной (лимфоцитарный ринит). К возможным причинам такой сти-



Histoplasma
2 × 4 мкм



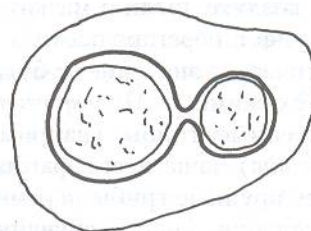
Sporothrix
3–10 мкм



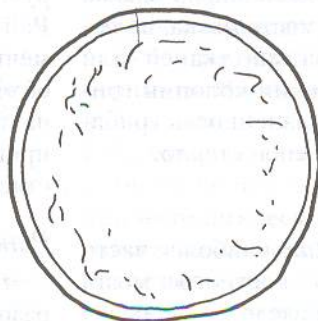
Prototheca
3–20 мкм



Rhinosporidium,
эндоспора 2–10 мкм



Cryptococcus 5–20 мкм



Coccidioides 20–80 мкм



Blastomyces 8–20 мкм

Рис. 16.6. Сравнительная морфология отдельных дрожжей и сферических микроорганизмов.

Размеры этих клеток используются в качестве шкалы: размер имеет важное значение для дифференциации.

муляции иммунной системы относятся вирусные инфекции или инфекции, вызванные микоплазмами, но возможны и многие другие причины.

Некоторые этиологические факторы воспаления

Далее приводятся описания некоторых микроорганизмов. Рекомендуется иметь литературу по цитологии или микробиологии или компьютерную программу с атласом (Tvedten, 1996). Гранулематозное или пиогранулематозное воспаление указывает на более крупные микроорганизмы, но тип воспаления не является главным критерием дифференциации разных инфекционных агентов. В данном разделе акцент делается на постановке диагноза на основе идентификации микроорганизма при цитологическом исследовании. Посев микроорганизмов и иммунологические исследования обсуждаются в гл. 15. Для многих микроорганизмов характерен определенный географический ареал распространения (например, отравление лососевыми рыбами в Вашингтоне, Орегоне и северной Калифорнии). Анатомическая локализация инфекционного процесса (например, у кошек криптококкоз в носовой полости) также помогает в постановке диагноза.

Перечисленные размеры клеток часто даются в микрометрах (мкм). Микрометр можно вмонтировать в окуляр микроскопа. Можно сделать калибровку каждого объектива единицами измерения

микрометра с сеткой гемоцитометра. Соседствующие с микроорганизмами эритроциты и лейкоциты также могут быть использованы для определения размера микроорганизмов. У собак диаметр эритроцитов составляет около 7 мкм, а у кошек — около 6 мкм. В мазках крови приблизительные значения диаметра лейкоцитов следующие: нейтрофилы — 14 мкм; эозинофилы — 16 мкм; малые лимфоциты — 6–10 мкм; большие лимфоциты 12–15 мкм; лимфобласты — 15–25 мкм; моноциты — 14–20 мкм; макрофаги 20–40 мкм (рис. 16.5).

В зависимости от толщины мазка диаметр клеток варьирует, поэтому выше перечислены только примерные значения.

Характерные особенности грибковой инфекции

Дрожжи характеризуются формированием почек на структурах одинакового размера, имеющих форму от круглой до овальной. Такие сферулы, как *Coccidioides*, *Rhinosporidium* и *Prototheca*, формируют эндоспоры. Микроорганизмы дифференцируются по размеру, виду почек или эндоспор, форме, капсуле и локализации в организме (рис. 16.6).

Другие структуры, такие как капли жира в моче, могут иметь вид дрожжей, особенно, когда две капли соединяются и имеют сходство с почкованием. В отличие от дрожжей капли масла имеют разный размер и они преломляют свет.

Гифы грибов имеют две параллельные клеточные стенки и формируют ветви. Их толщина 3–20 мкм, могут иметь хорошо заметные перегородки и формировать споры или плодоносящие тела (спорофоры). Полоски ядерных остатков и хлопковый пух похожи на гифы. *Alternaria* обычно содержится в воздухе, пыли и мазках. Она состоит из золотых гиф с перегородками и реже (имеющие диагностическое значение) с булабовидными конидиями, схожими с *Microsporum* (рис. 16.4). Мелкие патогенные грибы (например, *Histoplasma*, *Sporotrichum*) чаще всего фагоцитируются, тогда как более крупные грибы перемешиваются с клетками воспаления. Грибы, случайно попавшие в мазок, могут обнаруживаться в любом месте мазка, включая места за пределами отпечатков тканей или мазков жидкости. При обнаружении колонии грибов проверьте краситель на загрязненность грибами, нанеся его на чистое предметное стекло.

Гистоплазмоз

У кошек *Histoplasma capsulatum* наиболее часто обнаруживается в аспиратах костного мозга (Clinkenbeard et al., 1987). Исследование мазка крови обладает низкой диагностической чувствительностью, но дрожжи могут находиться в фагоцитах любой жидкости тела. В мазке, приготовленном из пленки лейкоцитов в центрифугированной крови, содержатся сконцентрированные лейкоциты. *Histoplasma* может обнаруживаться при цитологическом или гистопатологическом исследовании увеличенных лимфатических узлов, печени или других органов (например, соскобов прямой кишки). В макрофагах и иногда в нейтрофилах выявляются мелкие дрожжи размером 2,5 мкм (рис. 16.6). В фагоцитах может присутствовать как малое, так и большое количество дрожжей («Цветной препарат 3Е»). Может отмечаться почкование.

Споротрихоз

Sporothrix schenckii в большом количестве содержится в пробах, полученных с сухих, язвенных поражений у кошек, но его трудно обнаружить в области поражений у собак. У кошек дрожжи обладают высокой полиморфностью и могут быть круглой, овальной и веретенообразной формы (формы сигары) размером от 3 до 8 мкм (рис. 16.6). Они обнаруживаются в макрофагах, нейтрофилах и в свободной форме («Цветной препарат 3F»). **Предупреждение:** по сравнению с другими микозами люди чаще заражаются этой инфекцией от животных.

Криптококкоз

Cryptococcus neoformans может обнаруживаться во многих тканях. Классический пример — об-

разования в носовой полости у кошек. Эти дрожжи лучше всего определяются по наличию желатиновой капсулы, имеющей разную толщину, размер которой часто превышает размер клетки в два раза (рис. 11.5 и 16.6). Окраска самих дрожжей обычно бывает от прозрачной до эозинофильной. Почкование, в отличие от *Blastomyces*, почки которых имеют широкое основание, происходит с узкого основания. Диаметр клеток варьирует от 8 до 20 мкм. *Rhinosporidium seeberi* редко обнаруживается в носовой полости собак и образует эндоспоры (2–5 мкм), которые можно спутать с криптококкозом. Дрожжевые клетки *Cryptococcus* обнаруживаются в мазках, окрашенных красителем Райта, новым метиленовым синим или одновременно двумя этими красителями, поэтому нет необходимости в приготовлении препаратов, окрашенных пачкающей тушью. Воспалительный процесс может отсутствовать, а поражение представлено блестящей дрожжевой массой.

Риноспоридиоз

R. seeberi поражает носовую полость собак с образованием периодически возникающих полипов неопухолевого происхождения. Заболевание диагностируется при гистологическом исследовании срезов на обширных трофических стадиях (60–120 мкм) и выявлении спорангий (100–300 мкм). Иногда возбудитель обнаруживается в цитологических образцах, где присутствуют мелкие эндоспоры от 2 до 10 мкм из поврежденных спорангий («Цветной препарат 6F» и рис. 16.6). У сферических эндоспор не отмечается почкования и характерной капсулы, обнаруживаемой у *Cryptococcus*.

Кокцидиоидомикоз

Coccidioides immitis обычно обнаруживается при легочных или диссеминированных поражениях у собак и реже у кошек. Он характеризуется крупными размерами и наличием внутренних эндоспор. Размеры сферических спорангий варьируют от 10 до более 100 мкм в диаметре (рис. 16.6). Эндоспоры (2–5 мкм в диаметре) находятся в более крупных сферах. В мазках микроорганизмы рода *Coccidioides* часто окружены фагоцитами (Perman et al., 1979). Артроспоры, формируемые при посеве грибковой культуры, обладают высокой инфекционностью, поэтому необходимо предупредить микробиолога о возможности наличия *C. immitis*.

Бластомикоз

Blastomyces dermatitidis представляют собой толстостенные почкующиеся дрожжи (приблизительно 20 мкм в диаметре), которые у собак инфицируют легкие или другие ткани. Они иногда об-

наруживаются у кошек. При использовании красителя Райта дрожжевые клетки окрашиваются в темно-синий цвет и часто спадаются и сморщиваются на стадии дегидратации спиртом, но при окрашивании новым метиленовым синим они выглядят более типично. Лучше всего они видны при просмотре препаратов на малом увеличении. При приготовлении мазка дрожжи из-за своего крупного размера часто смещаются на край мазка (фото 10 и рис. 16.6).

Кандидоз

Candida albicans обычно входит в состав нормальной микрофлоры. Он редко инфицирует покровы (например, молочница или монилиоз) или диссеминирован. Это типичные тонкостенные почкующиеся дрожжеподобные клетки диаметром от 2 до 6 мкм. Отличаются от других дрожжей формированием псевдогиф (толщиной 3–4 мкм), которые имеют вид коротких гиф с перегородками.

Грибы рода *Pityrosporum*

Malassezia (Pityrosporum) («Цветной препарат 3А») представляет собой мелкие почкующиеся дрожжеподобные клетки, напоминающие *Candida*. Они могут быть обнаружены в большом количестве на ушных тампонах после обработки ушной раковины у собак с хроническим отитом, у которых антибиотикотерапия не дает должного эффекта. Возможность диагностировать хронический дрожжевой отит самостоятельно позволяет проводить цитологическое исследование в пределах клиники.

Протококк

Prototheca является мало распространенным инфекционным агентом у собак. Заболевание проявляется поражением кожи, глаз или кишечника. Форма водорослей варьирует от круглой до овальной, диаметр составляет от 3 до 20 мкм (обычно даже меньше нейтрофила). Водоросли имеют прозрачную клеточную стенку и могут образовывать две и более эндоспоры («Цветной препарат 3В» и рис. 16.6). Диагноз, поставленный при цитологическом и гистологическом исследованиях, может быть в дальнейшем подтвержден посевом культуры и тестами иммунофлюоресценции в тканях.

Аспергиллез

Среди грибов виды *Aspergillus* наиболее часто обнаруживаются при инфекциях носовой полости (гл. 11). Для того, чтобы выявить грибковую колонию, крайне важно просмотреть много мазков под малым увеличением, так как большинство полученных проб представляет собой экссудат со вторичным бактериальным сепсисом. Это может вызвать предположения о бактериальной инфекции,

что станет причиной прекращения проведения исследований до того, как будет установлена первоначальная причина. Обнаружение при макроскопическом исследовании образований зеленого (*Aspergillus fumigatus*) или коричневого (*Aspergillus niger*) цвета (т.е. колоний грибов) и их цитологическое исследование повышает вероятность постановки диагноза. При просмотривании под малым увеличением грибковая колония имеет вид скопления органических остатков, но под большим увеличением видны разветвляющиеся гифы с перегородками сравнительно одинаковой толщины — 3–4 мкм («Цветной препарат 3D»). Это является характерным признаком для аспергиллеза. Центр колонии *Aspergillus* может не окрашиваться, поэтому необходимо исследовать ее периметр. Наиболее важным признаком для постановки диагноза является обнаружение крупной (300 мкм) ветвящейся конидиофоры со сферическими конидиями диаметром 2,5–3,0 мкм. Иногда при цитологическом исследовании мазков обнаруживаются только мелкие, прозрачные, сферические споры голубоватого цвета, которые могут иметь тонкий, прозрачный ореол. Методы дифференциации таких непатогенных форм, как *Alternaria*, описаны в подразделе «Характерные особенности грибковой инфекции».

Мицетомы

Кожные грибковые гранулемы имеют нечеткие специфические признаки (эумикозные мицетомы, мадуromикоз и хромобластомикоз) и вызываются множеством грибов (например, *Drechslera*, *Allescheria*, *Madurella*, *Cladosporium*, *Fonsecaea*). Цитологическая диагностика ограничена обнаружением гранулематозного или пиогранулематозного воспаления и присутствием одной или нескольких форм грибов (гифы или сферулы). Необходимо зафиксировать форму, размер и цвет грибов в неокрашенном препарате. Посев грибов проводится для постановки специфического этиологического диагноза.

Мукоромикоз

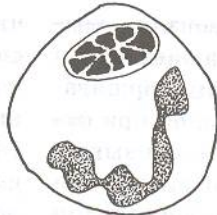
У собак *Mucor* и идентичные относительно непатогенные грибы могут обнаруживаться при язвах желудка или других тканей. Гифы не имеют перегородки, ветвятся и широкие (15–20 мкм) по сравнению с гифами видов *Aspergillus*. Диагноз подтверждается посевом культуры.

Грибы рода *Alternaria*

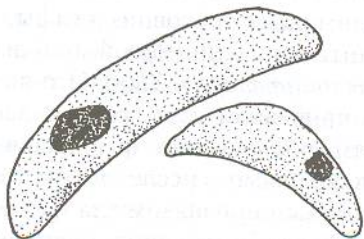
Alternaria встречается повсеместно, часто выявляется при исследовании разных микроскопических препаратов и может быть принята за патогенные грибы. Грибы рода *Alternaria* имеют крупные гифы золотого-коричневого цвета, разделенные пе-



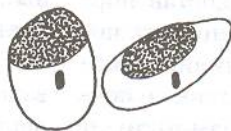
Dermatophilus
(зооспоры размером 0,5–1,0 мкм)



Ehrlichia (морулы)



Toxoplasma (2–4 мкм на 4–7 мкм)



Leishmania (2–3 мкм)

Рис. 16.7. Четыре микроорганизма, идентифицированные при цитологическом исследовании.

Dermatophilus часто обнаруживается на чешуйках. Морулы *Ehrlichia* представляют собой гроздь микроорганизмов в цитоплазме лейкоцитов. *Toxoplasma* и *Leishmania* относятся к простейшим.

регородками, и характерные булавовидные конидии с продольными и поперечными перегородками (рис. 16.4). При проникновении в более глубокие ткани *Alternaria* редко становится патогенной.

Дерматофиты

Цитологические особенности дерматофитов описаны в гл. 15 («Цветной препарат 3С»).

Высшие бактерии

Actinomyces, *Nocardia* и *Dermatophilus* относятся к высшим бактериям. Они могут ветвиться, но их не надо путать с грибами. Их отличительный признак — тонкие гифы шириной 0,5–1,0 мкм в противоположность более толстым гифам грибов, имеющим две хорошо заметные клеточные стенки, четко разделенные между собой пространством (рис. 16.4). *Actinomyces viscosus* по сравнению с видами *Nocardia* встречается настолько часто, что для их дифференцировки не проводится никаких цитологических исследований. Для *Actinomyces* характерны длинные нити, которые иногда ветвятся и при окрашивании красителем Райта имеют вид бус (при разной интенсивности окрашивания по всей длине нитей). Просмотр мазков под малым увеличением позволяет быстрее обнаружить темноокрашенные бактериальные колонии. *Actinomyces* могут быть окружены эозинофильным материалом, образующим булавовидные скопления, отходящие в стороны от колонии. К другим микроорганизмам с эозинофильными скоплениями вокруг колоний относятся *Staphylococcus* (ботриомикоз), *Actinobacillus*, *Coccidioides* и *Aspergillus*. При макроскопическом исследовании колонии в экссудате выглядят как гранулы, имеющие цвет от белого до желтого. Их необходимо собрать и исследовать в мазке.

Actinomyces и *Nocardia* являются полиморфными организмами, которые могут выглядеть как смешанная бактериальная инфекция («Цветные препараты 4В и 4С»).

У собак *Dermatophilus congolensis* вызывает кожную инфекцию реже, чем у других видов животных. Он обнаруживается при промакивании кожных корочек в солевом растворе и растирании нижней стороны корочки на предметном стекле. При использовании красителя Райта на плоских эпителиальных клетках обнаруживаются характерные параллельные и продольные ряды зооспор (0,5–1,0 мкм), напоминающие железнодорожное полотно (рис. 16.7), которые формируют ветвящиеся структуры различной толщины.

Микобактериоз

У кошек и реже у собак *Mycobacterium lepraemurium*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium bovis* и некоторые другие виды вызывают образование масс в подкожном слое или на поверхности кожи (Gross and Connolly, 1983). У кошек лепрозные поражения (*M. lepraemurium*) могут возникать на любом месте; при атипичном микобактериозе на вентральной поверхности брюшной полости часто образуются свищевые ходы. Микроорганизмы обнаруживаются в мазках-отпечатках гранулем или в мазках, полученных при дренировании трактов и окрашенных кистолоустойчивыми красителями («Цветной препарат 4D»). Микобактерии не окрашиваются красителем Райта и имеют вид прозрачных щелей или «теней» в макрофагах. Для окрашивания отправьте мазки в цитологическую или микробиологическую лабораторию.

Предупредите гистопатолога, так как для обнаружения микобактерий необходима специальная

обработка. Чаще всего микроорганизмы локализуются в прозрачных жировых каплях в центре гранулем и при стандартном приготовлении препарата исчезают на этапе обработки спиртом и кислотой. В замороженных срезах микроорганизмы сохраняются и сохраняется их способность к окрашиванию. Для дифференциации лепры кошек от атипичного микобактериоза необходим посев культуры. Посоветуйте микробиологу использовать среду для атипичных микобактерий. Может потребоваться повторное проведение цитологического, гистологического исследований и посева культуры.

«Болезнь лососевых рыб»

Neorickettsia helminthoeca может обнаруживаться в макрофагах лимфатических узлов инфицированных собак. В цитоплазме макрофагов присутствуют коккоподобные или палочковидные микроорганизмы (0,3 мкм в диаметре) как в умеренном, так и в большом количестве, которые могут формировать морулы. Для риккетсий отлично подходит краситель Маккиавелло, но более удобно использовать красители типа Райта. Яйца трематод выявляются в фекалиях собак через неделю после поедания зараженной рыбы.

Эрлихиоз

Морулы *Ehrlichia canis* (грозди мелких микроорганизмов, напоминающие малину), присутствуют в циркулирующих лейкоцитах, цитологических мазках выделений из легких или в синовиальной жидкости. Они позволяют поставить диагноз, но обнаруживаются редко. Инфекция, вызываемая *Ehrlichia ewingii*, часто сопровождается острым заболеванием и полиартритом. Морулы часто выявляются в нейтрофилах периферической крови и синовиальной жидкости (рис. 16.7; см. описание *E. canis* в гл. 5, 15). При эрлихиозе собак, вызванном шведским штаммом, морулы обычно обнаруживаются в нейтрофилах.

Токсоплазмоз

Toxoplasma gondii обнаруживается редко в макрофагах и нервной, глазной или мышечной тканях. Активно делящиеся формы (тахизоиты) имеют серповидную форму (2–4 мкм × 4–7 мкм) с ядром на одном конце (рис. 16.7). Форма может быть неразличима, если несколько микроорганизмов находятся в клетке, но она становится четкой, когда микроорганизмы освобождаются из поврежденной клетки. Более мелкие бразидоиты в стабильных тканевых кистах длительное время сохраняют инфекционность. К схожим простейшим, которые необходимо учитывать, относятся *Sarcocystis* и *Leishmania*. Активная форма токсоплазмоза лучше всего диагностируется серологическими методами

(гл. 15). У кошек после поедания зараженного мяса мелкие (10–12 мкм) кокцидиальные ооцисты *Toxoplasma* в течение короткого периода времени (две недели) выделяются с фекалиями. Это указывает на кишечную инфекцию, но процесс слишком переходящий, чтобы поставить окончательный диагноз. Другие ооцисты кокцидий обычно имеют более крупные размеры — 20–40 мкм.

Лейшмания

Leishmania может присутствовать у собак с висцеральными инфекциями в макрофагах костного мозга, лимфатических узлов или аспиратов селезенки (рис. 16.7). Инфицированных собак часто привозят из стран, граничащих со Средиземным морем (например, из Греции, Испании).

Цитауксзооноз

У домашних кошек *Cytauxzoon felis* вызывает протозооз с высоким уровнем смертности, переносчиком которого являются клещи. Предсмертный диагноз на цитауксзооноз ставится на основании обнаружения маленького «кольца с печаткой» на внутриэритроцитарной стадии (в >50% случаев) или крупных макрофагов, в которых находятся пизонты развивающихся микроорганизмов *Cytauxzoon*, в аспиратах или мазках-отпечатках легких, печени, селезенки, лимфатических узлов или костного мозга.

Пролиферативные новообразования (неоплазии)

Первоначальные заключения

Основные первоначальные выводы в том, что, во-первых, мазки характеризуют новообразование и, во-вторых, поражение представляет собой пролиферацию тканевых клеток невоспалительного характера (например, доброкачественная опухоль, злокачественная опухоль, очаговая гиперплазия или нормальная ткань). Это следует сделать до проведения исследований на тип ткани или наличие цитологических признаков злокачественности. Обнаружение как умеренного, так и большого количества однотипных клеток должно характеризовать новообразование. Для проведения цитологического исследования на опухоль молочной железы необходимо наличие более 100 клеток в одном препарате (Allen et al., 1986). При наличии небольшого количества клеток возрастает риск того, что эти клетки неверно характеризуют новообразование. Особенно это относится к образцам, содержащим кровь или экссудат.

Если обнаруживаются невоспалительные тканевые клетки одного типа (т.е. мономорфная популяция), то это указывает на наличие тканевого пролиферативного новообразования. Часто из-за

Отсутствующего воспаления и некроза такое заключение достаточно трудно сделать. Чем выше процент клеток воспаления в популяции, тем меньше шансов на то, что первоначально новообразование не имеет воспалительный характер.

Определение типа клеток

Определение ткани, к которой принадлежат клетки, проводится по форме клеток, взаимосвязи с другими клетками, особенно в кусочках ткани и по особенностям цитоплазмы. Не рассчитывайте на то, что при проведении стандартного цитологического исследования удастся точно определить тип клеток; лучше определите, что это эпителиальная, мезенхимная (например, соединительная ткань, веретенообразные клетки) или круглоклеточная опухоль. Наличие дополнительной информации, о локализации опухоли (например, опухоль молочной железы), обычно позволяет предположить специфический диагноз. Так, при некоторых высокозлокачественных опухолях характерные признаки, позволяющие определить тип клеток, могут отсутствовать, но цитологического заключения «высокозлокачественная опухоль — тип клеток не определен» вполне достаточно. Образование может состоять из тканей многих типов (например, в новообразовании, состоящем из эпителиальных клеток, часто имеется некоторое количество соединительнотканной стромы). Меланома представляет собой опухоль, которая может иметь вид эпителиальной или соединительной ткани.

Отличительным признаком эпителиальных клеток являются четкие границы соединения клеток (рис. 16.8).

Эпителиальные клетки формируют слои из плотно соединенных друг с другом клеток, которые в разной степени сохраняются в мазках. Будьте внимательны и не принимайте соседствующие друг с другом плотно расположенные клетки в толстом слое мазка за соединенные между собой эпителиальные клетки, тогда как эти клетки просто уплощаются в местах контакта с соседними клетками. Проверьте наличие четких линейных соединений, заканчивающихся образованием углов клеток. Прилегающие друг к другу неэпителиальные клетки часто образуют свободное пространство (окна) по углам. Множественные соседствующие десмосомы (адгезионный межклеточный контакт) при смещении клеток в разные стороны могут иметь вид зубцов гребня. Эпителиальные клетки могут образовывать слои, поэтому ткань может быть идентифицирована в дивертикуле, образованном прилегающими эпителиальными клетками аналогично тому, как ладонь одной руки соответствует ладони другой. При окрашивании мазков новым метиленовым синим фрагменты тканей могут иметь гроздевидную структуру с просветом протока (железистого происхождения) или сосковидными образованиями (эпителиальными выступами, имеющими вид пальцев, с центральным тяжем, состоящим из стромы соединительной ткани). Хорошо дифференцируемые эпителиальные клетки сохраняют плоскую, многогранную, кубо-



Рис. 16.8. Примеры доброкачественных и злокачественных эпителиальных и мезенхимных клеток.

Обратите внимание на плотное соединение между собой трех эпителиальных клеток в двух группах, изображенных сверху. Две пары самостоятельных клеток, показанные внизу, имеют удлиненную веретенообразную или звездчатую формы мезенхимных клеток. Злокачественные клетки, изображенные справа, имеют более крупные ядра разной формы и более неровные ядрышки и хроматин.

видную или цилиндрическую форму и реснички. Наличие таких секретиремых материалов, как слизь, гранулы или вакуоли, является признаком железистого эпителия.

Некоторые другие ткани, например, мезотелий, образуют слои и могут быть похожи на эпителиальную ткань. Это, в сочетании с анапластическим видом реактивных мезотелиальных клеток, может легко привести к неправильной постановке диагноза на карциному при исследовании жидкостей из плевральной и брюшной полостей. Мезотелиальные клетки на своей оболочке могут образовывать сосочки, схожие с сосковидными образованиями эпителиальных клеток, и эти пальцевидные выступы образуются при раздражении поверхности (например, пролиферация ворсинок при плеврите, вызванном *Actinomyces*). Клетки синовиальной жидкости, эндотелиальные клетки и меланоциты также могут иметь сходство с эпителиальными клетками.

Клетки классифицируются как мезенхимные (например, фиброзной, костной, мышечной или нервной соединительной ткани) в основном по удлиненной форме, образующей хвостобразные или конусообразные удлинения (рис. 16.8). У веретенообразных клеток обнаруживается два хвоста («Цветной препарат 6D»), звездчатых — три и более. Ядра имеют более овальную форму. Мезенхимные клетки обычно отделены друг от друга и не имеют четко видимых краев. Иногда при наличии фрагмента ткани они могут быть зафиксированы в своем собственном межклеточном веществе

(например, в розовом остеоиде). Цитоплазматические структуры указывают на специфический тип клеток. Меланоциты обычно содержат пигмент цвета от светло-коричневого до черного. Гемосидерин может быть ошибочно принят за меланин, но обычно он имеет более крупные размеры и смешивается с зеленым или желтым пигментом, (это позволяет его проще идентифицировать) гемосидерин, или сопровождается эритрофагоцитоз. Иногда костные клетки содержат в цитоплазме четкие розовые гранулы. Цилиндрические эпителиальные клетки могут быть приняты за веретенообразные, так как часто место, в котором клетка была отделена от своего прикрепления к базальной мембране, вытягивается в тонкий остроконечный хвост. Другой конец цилиндрической клетки имеет плоскую поверхность с ресничками, что и указывает на ее истинный тип.

К категории круглоклеточных традиционно относятся четыре специфические опухоли, а также несколько плохо дифференцируемых опухолей. Эти отдельные клетки не образуют четко видимых межклеточных соединений и не имеют веретенообразной или звездчатой форм. К четырем опухолям этой категории относятся лимфосаркома и другие опухоли кроветворных клеток, опухоль тучных клеток, трансмиссивная венерическая опухоль и гистиоцитома собак. Характерные особенности этих опухолей показаны на рис. 16.9.

Не ограничивайте дифференциальную диагностику только этими видами опухолей, так как плазмоцитомы, анапластические меланомы и карцино-

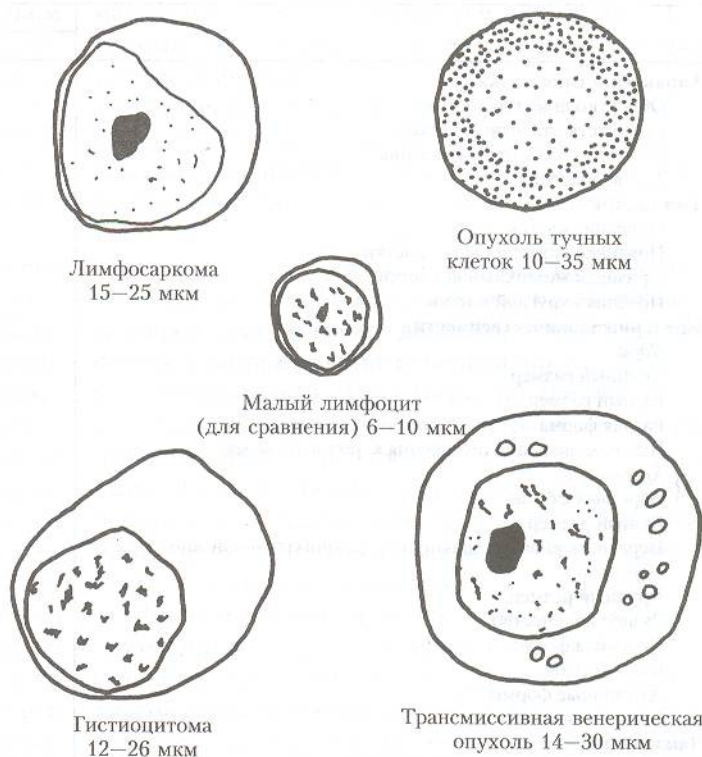


Рис. 16.9. Круглоклеточные опухоли.

На рисунке изображены характерные особенности клеток четырех типов круглоклеточных опухолей и малый лимфоцит для сравнения размеров клеток.

мы при цитологическом исследовании могут иметь отделенные круглые клетки.

Критерии злокачественности

Удостоверившись в том, что популяция клеток представляет собой пролиферативное образование, необходимо провести исследования на наличие критериев злокачественности. Законспектируйте критерии злокачественности мазка и определите их степень (мало, умеренно или много). В табл. 16.1 представлена схема проведения исследования, которая может быть вам полезна на начальных этапах, позволит не упустить ключевые факторы и шаг за шагом прийти к определенным выводам.

При наличии полного описания клеток складывается более четкая картина. Выводы делают на основе комбинации признаков, и они имеют определенную степень вероятности (например, карцинома, вероятно карцинома, возможно, карцинома или отсутствие цитологических факторов злокачественности).

Каким образом на основании критериев злокачественности осуществляют выводы? С помощью использования системы баллов делается попытка перевести субъективные наблюдения в количественные данные. Система баллов для определения злокачественности опухоли молочной железы у собак была подвергнута внимательному рассмотре-

нию (Allen et al., 1986). Это позволило иметь объективные заключение исследований. Необходимы более серьезные исследования в области ветеринарной цитологии, которые на данный момент зачастую имеют скорее творческий, чем научный характер. Каждый из 10 цитологических критериев, коррелирующих с признаками злокачественности при гистопатологическом исследовании, оценивался в 1 балл. Количество баллов от 0 до 3 указывало на доброкачественность опухоли, от 4 до 7 не позволяло делать какие-либо выводы, а от 8 до 10 свидетельствовало о злокачественности опухоли. Очевидно, что необходимо наличие нескольких критериев злокачественности, а при исследовании многих проб выявляется их недостаточное количество. Поэтому не надейтесь поставить диагноз, исследуя любую пробу. При использовании этой системы редко ставился неверный диагноз на злокачественность опухоли (т.е. система обладает высокой специфичностью), но чувствительность при определении злокачественности составляла только от 17 до 25%. Когда для теста устанавливается высокий порог специфичности (малый процент неверных диагнозов на злокачественность), чувствительность теста обычно становится ниже (более высокий процент неверных диагнозов на доброкачественность). Высокая специфичность предпочитается чувствительности, особенно если при определенном диагнозе животное может быть подвергнуто эвтаназии.

Таблица 16.1

Схема проведения цитологического исследования на опухоли

	Количество или степень выраженности		
	Мало	Умеренно	Много
Характеристика мазка			
Общее количество клеток			
Количество тканевых клеток			
Количество клеток воспаления			
Тип воспаления			
Тип клеток			
Описание клеток			
Признаки эпителиальной клетки			
Признаки мезенхимной клетки			
Признаки круглой клетки			
Критерии злокачественности			
Ядра			
Крупный размер			
Разный размер			
Разная форма			
Высокое значение отношения ядро:цитоплазма			
Хроматин			
Неровная форма			
Разный размер			
Неравномерная прозрачность паракроматиновой зоны			
Ядрышки			
Крупный размер			
Разное количество			
Неровная форма			
Фазы митоза			
Атипичные формы			
Большое количество			
Заключение			

Не рассчитывайте на то, что надо подсчитывать критерии злокачественности, пока не будет достигнуто «магическое» число. Даже при наличии четких проявлений каждого критерия злокачественности система баллов для исследования опухоли молочной железы имеет широкий спектр неточного диагноза. Количество критериев злокачественности, обнаруженных в каждом случае, варьирует, так как исследования делают разные цитологи. Ядро, которое одному специалисту кажется крупным, другим может быть принято за нормальное. Разные цитологи обладают разной степенью внимательности. Эффективность балльной системы снижается, если придается одинаковое значение тому, что только у нескольких клеток едва отмечаются отклонения, и тому, что значительные отклонения обнаруживаются у большинства клеток. Не всегда наличие только одного признака или группы признаков доказывает злокачественность, и результат исследований представляет собой субъективное мнение цитолога.

Наиболее характерный признак злокачественности — наличие разных ядер («Цветные препараты 6В, 6С»). Даже на низкокачественных мазках хорошо различимы разные размеры ядер (анизокариоз) и ядра очень больших размеров. Чем крупнее ядра и чем более выражен анизокариоз, тем больше вероятность злокачественности. Для анапластических клеток характерно крупное ядро и минимальное количество цитоплазмы, что обуславливает высокие значения отношения ядро:цитоплазма. Наличие ядер разнообразной неправильной формы, например, с ложноножками и заметными изгибами, является важным признаком злокачественности. Множество ядер в клетках, которые в норме не содержат много ядер, характерно для злокачественных и реактивных клеток. Нахождение ядра одной клетки около ядра прилегающей клетки скорее указывает на то, что это соседние клетки, и не является критерием злокачественности.

Варьирование внутриядерных структур лучше всего определяется при окрашивании новым метиленовым синим, трихромовым красителем Сано или красителем Папаниколау. Разнообразный вид хроматина является важным признаком злокачественности, но достаточно трудно поддается описанию. Обычно он характеризуется как «имеющий злокачественный вид». Хроматин в злокачественных клетках имеет разный размер, форму и по-разному распределяется. Неравномерная прозрачность паракроматиновой зоны проявляется в виде участка прозрачного пространства, неравномерно разделяющего гранулы хроматина. Это придает хроматину крупнокомковатый, неровный вид. Для хорошо дифференцированных клеток характерен одинаковый, равномерно распределенный хро-

тин. В активно делящихся ядрах обнаруживаются тонкие нити хроматина и увеличенное прозрачное пространство между ними (парахроматиновая зона). Это придает ядру более светлый цвет по сравнению с мелким, хорошо различимым ядром с концентрированным хроматином. Активно делящиеся ядра обнаруживаются как в злокачественных, так и в доброкачественных клетках.

В злокачественных клетках часто хорошо выражены такие различия в отношении ядрышек, как значительное варьирование количества ядрышек (от одного до пяти и больше), более крупный их размер (могут быть крупнее эритроцитов), их разная форма (зубчатые, остроконечные или неровные), а также различный размер ядрышек даже внутри одного и того же ядра. Различия между ядрышками являются важным признаком злокачественности и легко обнаруживаются в мазках, окрашенных новым метиленовым синим.

В злокачественных клетках ядрышки не схожи между собой. Для доброкачественных клеток характерно постоянное количество (одно—три) ровных круглых ядрышек от маленького до среднего размера. Нередко наличие нескольких митотических фигур как признаку злокачественности придается излишнее значение (т.к. митотические фигуры часто обнаруживаются в незлокачественных макрофагах в экссудатах). Митотические фигуры указывают на злокачественность, если они обнаруживаются в большом количестве или имеют отклонения. К отклонениям относится избыточное количество хромосом (например, трехполярная метафаза вместо двух рядов хромосом при нормальном митозе) и промежутки в хроматине (хромосомы, отделенные от других хромосом в митотической фигуре).

Изменения в цитоплазме — слабые показатели злокачественности. Базофильная цитоплазма указывает на активный синтез белка и высокое содержание РНК. Крупное ядро также является показателем активного синтеза РНК и, следовательно, синтеза белка. В злокачественных клетках часто отмечается высокий синтез белка, но он также характерен для активно делящихся неопухолевых клеток (например, при гиперплазии или реактивных изменениях). При опухоли тучных клеток злокачественность проявляется разным содержанием, размером и распределением гранул в цитоплазме. Большое количество цитоплазмы и дифференциальных признаков (например, сохранение цилиндрической формы или ресничек) свидетельствует о доброкачественности.

Дегенеративные изменения имеют сходство с изменениями, наблюдаемыми в клетках злокачественных опухолей. В результате повреждения клеток ядра и ядрышки набухают (рис. 16.2), и крупный размер ядер, их светлый цвет и выражен-

ность ядрышек придает поврежденным клеткам вид злокачественных. *Не учитывайте клетки с разрушенными границами или с частичным выходом ядерного вещества из ядра!* Даже внешне интактные клетки могут набухать и подвергаться процессам дегенерации. Наилучшим признаком погибшей клетки при окрашивании красителем Райта является хроматин, потерявший свой гранулярный, зернистый вид и имеющий исчерченный вид или бледную окраску. При окрашивании новым метиленовым синим дегенерация менее заметна, поэтому в данном случае дегенеративный процесс проще принять за злокачественный.

В некоторых растворах, таких как несодержащий буфер физиологический раствор и моча, процессы дегенерации клеток происходят быстро. Например, у клеток, полученных при соскобе с бронхов, мелкие детали сохраняются лучше, чем у клеток, собранных промыванием струей физиологического раствора. В физиологическом растворе, имеющем кислую реакцию среды (рН 6) и не содержащем неорганические ионы и глюкозу, необходимую для клеточного метаболизма, дегенерация клеток происходит в течение нескольких минут. Сбалансированный солевой раствор Хенкса сохраняет морфологию клеток и является наилучшим раствором для клеток, когда детали их строения имеют крайне важное значение (например, для постановки диагноза на опухоль). Однако высокая стоимость не позволяет его постоянно использовать. Наличие деталей клеток средних размеров достаточно для исследования экссудатов и плевры, но не для диагностики опухолей. Для предотвращения избыточной дегенерации клеток готовьте мазки как можно быстрее, старайтесь не хранить клетки в жидкостях длительное время, используйте жидкость, наиболее подходящую для клеток (например, скорее всего, лучше использовать раствор лактата Рингера, чем физиологический раствор, но он хуже сбалансированного солевого раствора Хенкса), а также быстро проводите окрашивание мазков, за исключением случаев, когда для исследования необходимы неокрашенные мазки. Добавление в жидкость, в которой содержатся клетки белка, например, 5–10-процентных бычьих сывороточных альбуминов или сыворотки крови, способствует предупреждению дегенерации клеток.

Цитологическая диагностика некоторых опухолей

Опухоли молочных желез

Цитологическое исследование образований молочных желез проводится для планирования проведения хирургического удаления образований. При недостатке признаков злокачественности

можно осуществить локальную резекцию для проведения гистологической диагностики и возможного лечения. Наличие признаков злокачественности при цитологическом исследовании или крупный размер опухоли могут указывать на необходимость более радикальных хирургических манипуляций. При дренировании лимфатических узлов следует провести цитологическое исследование на наличие метастазов.

Установлено 10 критериев цитологического исследования, которые значительно коррелируют с гистопатологическими признаками злокачественности (Allen et al., 1986). Проводилось цитологическое исследование мазков, окрашенных модифицированным трихромным красителем Сано и зафиксированных во влажном состоянии в 95-процентном этиловом спирте. Критериями злокачественности считались разный размер ядер, крупный размер ядрышек (увеличенные более чем в два раза), искривление ядерной или цитоплазматической мембран, высокое значение отношения ядро:цитоплазма ($> 1:2$), неравномерная форма нитей хроматина и разный их размер, прозрачность паракроматиновой зоны (дискретная, более бледная зона среди плотных нитей хроматина), разное количество ядрышек — не менее 3), неправильная форма ядрышек и наличие очень крупных ядрышек (более чем в два раза крупнее нормальных). Неправильная форма ядрышек была определена как «не круглая или овальная». Искривление ядерной мембраны рассматривалось как сдавление формы ядра цитоплазматическими органеллами, такими как вакуоли, в противоположность сдавлению ядра, которое происходило при сдавлении ядром другой клетки при отсутствии скученного расположения клеток.

Неправильные митотические фигуры (например, асимметрия или трисомия) во всех случаях свидетельствовали о злокачественности, но отмечались редко. Аналогично выступы цитоплазмы рассматривались как признаки злокачественности, но встречались редко. Сдавление ядра, края ядер неровной толщины, повышенное количество клеток в мазке, малое количество межклеточного вещества, а также большое количество ядер в клетке не являлись признаками дифференциации доброкачественных и злокачественных опухолей. В пробах, полученных при аспирации тонкой иглой опухолей молочной железы, содержалось больше клеток и лучше сохранялись особенности строения ткани, чем в мазках-отпечатках, соскобах или в выделениях из соска. Наличие веретенообразных клеток в мазках не позволяло дифференцировать простые опухоли от сложных или смешанных. В другом исследовании только восемь из 19 случаев карцином молочной железы, подтвержденных гистологическим исследованием, были идентифици-

рованы цитологическим исследованием проб, полученных при аспирации тонкой иглой (Griffiths et al., 1984). Это еще раз подтверждает то, что цитологическое исследование должно проводиться для постановки предварительного диагноза, а гистопатологическое — для окончательного.

Опухоль параанальных желез

Клетки опухоли параанальных желез (гепатоидной опухоли) сходны с гепатоцитами и имеют квадратную или многогранную форму с большим содержанием цитоплазмы («Цветной препарат 6Е»). При окрашивании красителем Райта цитоплазма имеет характерную зернистость. Круглые ядра содержат одно или два хорошо заметных ядрышка. Грозди клеток могут сохранять типичную длинную цилиндрическую форму, наблюдаемую в тканях. Локализация образования помогает идентифицировать опухоль. Метастазы возникают редко (например, в легких), но вид клеток является специфической особенностью этой опухоли. Злокачественность лучше всего выявляется при обнаружении инвазии сосудов при гистологическом исследовании. При цитологическом исследовании факторы злокачественности могут отсутствовать, так как клетки, имеющие вид доброкачественных, могут обнаруживаться в областях метастазирования.

Переходноклеточная карцинома

Переходноклеточная карцинома чаще всего диагностируется при цитологическом исследовании проб, полученных при аспирации тонкой иглой новообразований, утолщений или одновременно того и другого в мочевом пузыре. Диагноз редко ставится при обнаружении в моче значительного количества хорошо сохранившихся эпителиальных клеток с признаками злокачественности. Клетки в моче быстро подвергаются дегенерации и набухают, что приводит к увеличению ядра и ядрышек, и их клетки схожи с клетками злокачественной опухоли, что затрудняет постановку диагноза. Обнаружение злокачественных клеток в моче обычно указывает на переходноклеточную карциному, но возможна также карцинома предстательной железы или другие виды опухолей. Клетки опухолей предстательной железы имеют более цилиндрическую или кубическую форму.

Липома

Диагноз ставится быстро и достаточно просто. При макроскопическом исследовании в мазках обнаруживаются прозрачные капли жира, которые не высыхают. Нет необходимости в окрашивании Суданом или другим красителем для жиров. При окрашивании мазков красителем Райта клетки мо-

гут не обнаруживаться или может отмечаться разное количество адипоцитов, находящихся отдельно или в фрагментах ткани. Адипоциты представляют собой крупные клетки с маленьким темным ядром, расположенным у края клетки. Тонкая клеточная мембрана может быть сморщенной, потому что спирт, присутствующий в красителе Райта, удаляет жиры. Зрелая жировая ткань выглядит так же, как липома, которая может быть травматического, геморрагического, фиброзного или воспалительного характера. Эти изменения проявляются обнаружением макрофагов, других клеток воспаления, крови и фибробластов.

Опухоли тучных клеток

Окончательный диагноз на опухоли тучных клеток ставится при обнаружении умеренного или большого количества тучных клеток с различным содержанием эозинофилов при исследовании новообразования. При окрашивании красителем Райта легко обнаруживаются круглые клетки с четко выраженной зернистостью (рис. 16.9, «Цветной препарат 6А»). При использовании модифицированного красителя Райта при некоторых опухолях тучных клеток их гранулы могут не окрашиваться. Все опухоли тучных клеток должны рассматриваться как потенциально злокачественные. Хотя анапластические тучные клетки с плохо выраженной зернистостью четко указывают на злокачественность, некоторые хорошо дифференцируемые при цитологическом исследовании опухоли тучных клеток могут давать метастазы. У собак классификация кожных опухолей тучных клеток при гистологическом исследовании основывалась на различной жизнеспособности. Была проведена классификация опухолей от первой степени (хорошо дифференцируемые, круглые мноморфные клетки без митотической активности, содержащие круглые ядра со сжатым хроматином), второй степени (промежуточной) до опухолей третьей степени (полиморфные клетки неравномерной формы, ядра с везикулами с одним или несколькими четко выраженными ядрышками, двуядерные клетки, большое содержание митотических фигур и цитоплазматические гранулы, которые были нечетко выражены, мелкие или неопределенные) («Цветной препарат 6В»).

У кошек кожные формы опухоли тучных клеток без вовлечения селезенки обычно доброкачественные, и при исследовании небольшой группы из 14 кошек выживаемость не коррелировала с системой классификации, схожей с системой классификации у собак (Buerger and Scott, 1987). При кожной опухоли тучных клеток с гистиоцитоподобными клетками, обнаруживаемой у молодых сиамских кошек, гранулы бывает трудно выявить (описание мастоцитомии в гл. 4).

При цитологическом исследовании кожные опухоли тучных клеток делятся на подклассы в зависимости от степени дифференциации. Некоторые ядерные признаки злокачественности могут с трудом идентифицироваться в цитологических мазках, окрашенных красителем Райта, так как ядра скрываются гранулами и часто плохо окрашиваются из-за содержащегося в тучных клетках гепарина. Детальное строение ядра лучше видно при окрашивании новым метиленовым синим. У собак к цитоплазматическим признакам злокачественности относятся вариации размеров, плотности и выраженности гранул. В злокачественных клетках гранулы более мелкие и содержатся в меньшем количестве, они могут быть поляризованы на одном конце злокачественных клеток. Анапластические клетки крупнее (12–35 мкм по сравнению с нормальными клетками по размеру 10–20 мкм), содержат митотические фигуры и два ядра (Duncan and Prasse, 1979).

Гистиоцитома

Цитологическая диагностика гистиоцитомы может быть затруднительной, так как клетки этой опухоли не такие отчетливые, как клетки других круглоклеточных опухолей. Клетки могут плохо отшелушиваться, их диаметр от 12 до 26 мкм, форма — от круглой до овальной с четко выраженными краями клеток. Иногда ядра бывают зубчатыми без видимых ядрышек (Duncan and Prasse, 1979). Нити хроматина тонкие, а митотическая активность минимальная. При окрашивании красителем Райта цитоплазма имеет бледно-голубой цвет. Значение отношения ядро:цитоплазма может быть разным, но обычно составляет 1:1. Медицинские патологи могут принять эту доброкачественную опухоль за злокачественную. Лимфосаркомы внешне выглядят как гистиоцитомы и могут быть ошибочно приняты за них, поэтому необходимо проявить крайнее внимание при наличии нетипичных для гистиоцитомы проявлений (например, при маленьком куполообразном кожном образовании у молодой собаки).

Трансмиссивная венерическая опухоль

Трансмиссивная венерическая опухоль относится к круглоклеточным опухолям с дискретными клетками, размеры которых варьируют как умеренно, так и значительно. Диаметр круглых клеток составляет от 14 до 30 мкм. В ядрах круглой или овальной формы содержатся хорошо выраженные ядрышки и прямая шнуроподобная нить хроматина. Цитоплазма прозрачная, имеет бледно-голубой цвет и четко выраженные вакуоли (Duncan and Prasse, 1979). Часто отмечается митотическая активность. Соответствующая локализация образования на теле, а также его обнаружение

у животного с эндемичных территорий подтверждают диагноз.

Эпидермальная инклюзионная киста

У собак эпидермальные инклюзионные кисты часто встречаются в виде бугорков на теле. В основном содержимое кисты представляет собой зрелые клетки многослойного эпителия, поэтому диагноз ставится при обнаружении в мазках большого количества чешуек (перезрелых безъядерных плоских клеток) и кератинизированных органических остатков. Некоторые чешуйки случайно попадают в мазок в основном с отпечатков пальцев. Могут присутствовать и другие органические остатки, включая кристаллы холестерина. При травмировании кисты воспаляются или кровоточат.

Гематома/серома

Гематомы представляют собой флюктуирующие массы, содержащие жидкость с разным количеством крови на разных стадиях дегенерации. Мазки аспиратов недавно образовавшейся гематомы имеют сходство с мазками крови. Если обнаруживаются тромбоциты, то это указывает на активное кровотечение, так как вне кровеносных сосудов тромбоциты быстро разрушаются. Со временем эритроциты перевариваются («Цветной препарат 5С») и трансформируются инфильтрирующими макрофагами в различные пигменты крови. Гранулярные или кристаллические пигменты имеют различный цвет (голубой, зеленый, черный, золотистый и желтый). Богатая белками жидкость из серомы содержит мало эритроцитов.

Цитологическое исследование тканей печени

Для гепатоцитов характерны большой объем зернистой цитоплазмы и круглое ядро с хорошо заметным ядрышком. Гепатоциты легко распознаются по наличию двух ядер в некоторых клетках (т.е. диплоидные клетки). К наиболее часто встречающимся нарушениям относятся вакуольная дегенерация (например, жирная печень, глюкокортикоидная гепатопатия), воспаление (например, хронический гепатит), холестаз и опухоль. Эти нарушения могут диагностироваться при цитологическом исследовании аспиратов, однако они лучше выявляются и могут быть оценены количественно при гистопатологическом исследовании. Обнаружение в гепатоцитах хорошо видимых вакуолей разного размера указывает на жировые отложения, что может подтверждаться окрашиванием препарата одной-двумя каплями Судана и дополнительным окрашиванием одной или двумя каплями нового метиленового синего («Цветной препарат 5Е»). У собак при глюкокортикоидной гепатопатии вакуоли содержат гликоген, а не жир. Аккумуляция гликогена проявляется тем, что вме-

Заключения, полученные при цитологическом исследовании лимфатических узлов

Заключение	Особенности цитологического исследования
Нормальный лимфатический узел	Нормальная популяция клеток, лимфатический узел не увеличен
Гиперплазия лимфатического узла	Нормальная популяция клеток, лимфатический узел увеличен
Реактивные клетки	Такие же проявления, как и при гиперплазии, плюс увеличение содержания плазматических клеток, лимфобластов, гранулоцитов или макрофагов, содержащих гемосидерин или органические остатки
Лимфаденит	Крупная популяция одного или более видов нелимфоидных лейкоцитов; могут обнаруживаться микроорганизмы
Метастатическая опухоль	Популяция нелимфоидных клеток с цитологическими признаками злокачественности, избыточное содержание или атипичная локализация
Лимфоидная опухоль	Обычно преобладают лимфобласты и/или пролимфоциты

сто четко видимых вакуолей цитоплазма становится прозрачной. При холестазе в пространстве между гепатоцитами обнаруживаются набухшие каналы, содержащие зеленую желчь или выявляется зернистый пигмент сине-зеленого цвета в гепатоцитах.

Воспалительный процесс иногда трудно подтвердить цитологическим исследованием, так как часто при гепатите или холегепатите воспалительный инфильтрат образуется в минимальном количестве. Если в мазке, приготовленном из пробы, содержащей кровь, обнаруживается только несколько лимфоцитов или нейтрофилов, то трудно определить, попали ли эти лейкоциты в пробу из периферической крови или они входят в состав имеющегося небольшого количества воспалительного инфильтрата (например, при холангиогепатите). Для забора клеток рекомендуется применять капиллярный метод (не аспирацию). Наиболее достоверные показатели воспалительного процесса являются плазматические клетки и содержащие вакуоли макрофаги, так как эти клетки не обнаруживаются в периферической крови и не могут возникнуть из-за гемодилюции пробы тканевых клеток. Экстрамедуллярный гемопоэз проявляется наличием ядерных эритроцитов и мегакариоцитов. Опухоль диагностируется по выше описанным критериям.

Цитологическое исследование лимфатических узлов/лимфосаркома

Если есть увеличенные лимфатические узлы, то рекомендуется проводить цитологическое исследование проб, полученных при аспирации. Цитологическое исследование позволяет установить наличие метастазирования и других нарушений даже в лимфатических узлах нормальных размеров. Так как лимфоидные клетки очень хрупкие и крупные лимфатические узлы часто некротизированы, то по результатам исследования многих мазков с недостаточным содержанием интактных клеток нельзя поставить диагноз. Для этого, чтобы обнаружить участки, содержащие достаточное количество интактных клеток, необходимо просмотреть мазок под малым увеличением. Когда дифференциальный подсчет клеток проводится на тонком участке мазка, на котором хорошо видны морфологические особенности клеток, следует изучить другие участки, чтобы удостовериться, что подсчет клеток отражает общую картину. Заключение делается на основании комбинации преобладающих популяций клеток, как показано в табл. 16.2.

В нормальных лимфатических узлах примерно 10% лимфоидных клеток составляют лимфобласты и от 75 до 90% — хорошо дифференцируемые лимфоциты малого и среднего размера. Плазматические клетки обнаруживаются редко (0–3%), за

исключением некоторых, обычно реактивных узлов (например, мезентериальных и подчелюстных). Критерии отличия лимфобластов от хорошо дифференцированных лимфоцитов малого и среднего размера варьируют. Лимфобласты такие же крупные, как нейтрофилы, или крупнее, со светлыми тонкими нитями хроматина в ядре и одним или несколькими ядрышками. В противоположность им малые лимфоциты чуть крупнее эритроцитов, но меньше нейтрофилов. В ядре нити хроматина более грубые и темные, а ядрышки не обнаруживаются (рис. 16.5). Лимфоциты среднего размера группируются с малыми лимфоцитами как хорошо дифференцируемые клетки, если ядра их содержат зрелые, грубые нити хроматина и ядрышки не обнаруживаются. Пролимфоциты относятся к незрелым лимфоидным клеткам, имеют большой размер ядра и незрелые нити хроматина и относятся к лимфобластам, даже если в них не обнаруживаются ядрышки.

Цитологическое исследование лимфатических узлов обычно позволяет поставить диагноз на лимфосаркому (гл. 4). Основным диагностическим критерий при лимфосаркоме — содержание лимфобластов или других незрелых клеток, которое должно составлять более 50% клеток мазка, что позволяет поставить диагноз. Точность диагноза на лимфосаркому повышается одновременно с повышением процента содержания лимфобластов. При лимфосаркоме содержание лимфобластов только в редких случаях составляет менее 50% клеток. Обнаружение клеток с атипичной морфологией, отличной от морфологии незрелых клеток, не является признаком или чувствительным показателем лимфосаркомы. Такие признаки, как не-

правильные формы ядра или цитоплазмы, множественные митотические фигуры или неравномерное распределение хроматина способствует постановке диагноза на злокачественность.

Частые случаи некроза лимфатических узлов при лимфосаркоме могут стать причиной того, что при аспирации будет получено свободное некротическое вещество. Толстая основа, содержащая избыточное количество органических клеточных остатков, при исследовании аспиратов и мазков-отпечатков оказывает влияние на окрашивание препаратов. Это может привести к тому, что удастся обнаружить только небольшой процент интактных и хорошо окрашенных клеток по тонкому периметру мазка. У лизированных клеток (например, «голые» ядра) и у частично лизированных нормальных клеток отмечается набухание ядра и ядрышек. Вследствие этого ядро становится крупным и имеет светлую окраску, а ядрышки видны хорошо, что делает клетку схожей с лимфобластом. Учет этих поврежденных клеток ведет к ошибочно высокому проценту лимфобластов и постановке неверного диагноза на лимфосаркому. Не берите во внимание поврежденные клетки. Для получения пробы, пригодной для исследований, может потребоваться повторная аспирация.

Диагноз на хроническую лимфоцитарную лейкемию не ставится на основании наличия популяции незрелых клеток, так как опухолевые лимфоидные клетки хорошо дифференцированы и имеют вид «зрелых». Хронический лимфоцитарный лейкоз встречается нечасто, но при наличии цитологически *однообразной* лимфоидной популяции, состоящей из лимфоцитов среднего размера, должен рассматриваться как причина лимфаденопатии. Он лучше всего диагностируется при гистопатологическом исследовании пораженных лимфатических узлов, селезенки, костного мозга или по результатам общего анализа крови.

В высокореактивных лимфатических узлах может отмечаться повышенное содержание (10–25%) лимфобластов и некоторых очень крупных лимфобластов, что может вызвать предположения о лимфосаркоме. Однако содержание лимфобластов, составляющее менее 50% популяции клеток, и гетерогенность популяции служат важными показателями реактивных/гиперпластических лимфатических узлов по сравнению с *однообразной* популяцией лимфобластов при лимфосаркоме. Наличие смешанной популяции, состоящей из малых и средних лимфоцитов, лимфобластов и повышенного содержания плазматических клеток позволяет поставить более консервативный диагноз на реактивный лимфатический узел.

Реактивные и гиперпластические лимфатические узлы в основе своей являются одним и тем же:

некоторые раздражители, находящиеся в системе протоков. Для гиперпластического лимфатического узла характерна нормальная популяция лимфоидных клеток, но из-за иммунологической стимуляции она более крупная (например, при наличии в коже клещей рода *Demodex*). Если стимуляция сопровождается геморрагиями или воспалением, приводящими к тому, что в лимфатических узлах обнаруживаются макрофаги, содержащие гемосидерин, несколько нейтрофилов и эозинофилов или повышенное содержание лимфобластов, то вероятнее всего будет поставлен диагноз на реактивный лимфатический узел.

Если при цитологическом исследовании лимфатического узла зрелые, нелимфоидные лейкоциты составляют более 5% клеток, явно просматривается лимфаденит, а если большинство клеток составляют нелимфоидные лейкоциты, то на основании зрелости лейкоцитов ставится диагноз на абсцесс лимфатического узла или лейкоэмическую инфильтрацию. Преобладание лейкоцитов определенного типа определяет тип воспаления (нейтрофильное, гранулематозное, пиогранулематозное или эозинофильное).

Метастатическая опухоль диагностируется при обнаружении достаточного количества нелимфоидных клеток, имеющих признаки злокачественности. При цитологическом исследовании реактивных лимфатических узлов, в которых не отмечается опухолевый процесс, может выявиться несколько крупных анапластических клеток и, за исключением случаев, когда клетки очень хорошо выражены (т.е. образуют четкие эпителиальные участки), для постановки точного диагноза требуется наличие большого количества клеток (например, 50–100). Некоторое количество тучных клеток в лимфатических узлах считается нормальным и они могут подвергаться гиперплазии. Таким образом, для диагностики опухоли тучных клеток необходимо присутствие большого количества тучных клеток. Макрофаги с гемосидерином имеют сходство с меланоцитами, поэтому будьте внимательны при постановке диагноза на метастазирующую меланому. А при воспалении лимфатических узлов может развиваться фиброз, поэтому при обнаружении нескольких фибробластов не ставьте диагноз на саркому. Небольшое количество чужеродных для лимфатического узла клеток, таких как клетки параанальной железы и меланоциты, могут подтверждать метастазирование.

Литература

Alien SW, Prasse KW, Mahaffey EA: Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. *Vet Pathol* 1986; 23:649–655.

Токсикологическая лабораторная диагностика

- Принципы токсикологической диагностики
- Клинические лабораторные тесты, имеющие диагностическое значение
- Получение и транспортировка образцов
- Выбор токсикологической лаборатории
- Лабораторная диагностика специфических токсических веществ

Парацетамол
Алкалоиды
Амитраз

Антикоагулянтные родентициды
Аспирин
Этиленгликоль
Свинец
Метальдегид
Фосфорорганические и карбаматные инсектициды
Пиретриновые/пиретроидные инсектициды
Витамин D (холекальциферол)
Цинк

ПРИНЦИПЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Клинические наблюдения могут помочь в установлении поврежденных систем органов. В табл. 17.1 — 17.6 указаны возможные токсикозы, связанные с разными системами органов и клиническими признаками (например, припадками, печеночной недостаточностью, рвотой), но очень мало токсикозов протекает с патогномоническими признаками.

Надо добавить, что многие клинические признаки, вызванные отравлением (например, рвота, припадки), также отмечаются при инфекционных, метаболических или эндокринных заболеваниях. Необходимо внимательно изучить историю болезни и подробно осмотреть пациента, чтобы выявить, был ли у животного доступ к потенциальным токсинам. Надо попросить владельцев животного собрать все потенциальные приманки, рвотные или другие подозрительные материалы для проведения химического анализа. К важным данным анамнеза относятся изменение местонахождения животного, смена источника корма, недавняя химическая обработка (например, инсектицидными спреями, удобрение почвы, замена охладителя радиатора), может ли животное свободно перемещаться и каково расстояние до общественных или торговых точек.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ, ИМЕЮЩИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

После исследования истории болезни и осмотра пациента для идентификации и описания па-

тофизиологического действия, специфичного для токсического вещества, проводятся лабораторные исследования (например, выявление базофильной зернистости и эритроцитов с ядрами при отсутствии ретикулоцитоза указывает на отравление свинцом, высокая осмоларность сыворотки и повышенная анионная разница отмечается при отравлении этиленгликолем). В табл. 17.7 представлены клинические лабораторные исследования, результаты которых могут изменяться при специфических токсикозах.

Основной целью лабораторного токсикологического исследования является определение наличия и, по возможности, количества специфического токсического вещества. Для некоторых токсинов (например, стрихнина) обнаружение любого количества позволяет поставить диагноз на токсикоз; для других токсинов важно их количественное содержание (например, свинец).

Токсины распространяются по организму, в основном, через кровь/плазму. Пробу цельной крови необходимо брать с добавлением антикоагулянта (этилендиаминтетрауксусной кислоты, или гепарина, или другого специфического вещества). Исследование рвотных масс или фекалий позволяет установить недавнее оральное употребление токсического вещества, экскрецию токсина с желчью или одновременно и то и другое. Многие органические токсины выделяются с мочой. Исследование шерсти может свидетельствовать о хрониче-

Токсические вещества, действующие на нервную систему

Токсическое вещество	Основной источник	Комментарий
Признаки возбуждения		
Аминопиридин	Приманка для контролирования численности птиц	Тремор, атаксия, может отмечаться чрезмерное возбуждение
Кофеин, другие метилксантиновые алкалоиды	Шоколад, кофе, чай; стимулирующие или возбуждающие препараты, отпускаемые без рецепта	Возбуждение, чрезмерно выраженные рефлексии, гиперрефлексия; сердечная аритмия, гиперпноз, рвота. Алкалоиды обнаруживаются в содержимом желудочно-кишечного тракта, крови или моче
Цианид	Цианогенные растения (яблоко, персик, косточки вишни), фумиганты, родентициды (редко), промышленные химикаты	Возбуждение, беспокойство, припадки, прогрессирующие до атаксии, слабость и коллапс, а также саливация, гиперпноз, слизистые розового цвета. Очень быстрое течение. Исследуйте содержимое желудка, кровь на цианид или печень и мышцы у погибших животных
Свинец	Краска (pre-1970) или специальные краски, свинцовые объекты (груз для штор, грузило для рыбалки)	Периодическая рвота и изменение поведения; тремор, атаксия, припадки, нарушение зрения, анорексия
Метальдегид	Приманки для улиток и слизней, твердое топливо, отпускаемое без рецепта	Продолжительный тремор, иногда припадки; нарушение координации и мозжечковая атаксия, нистагм, также выражена саливация
Пиретрины, пиретроиды	Активные ингредиенты в инсектицидах для животных и для дома	Тремор, перевозбуждение, беспокойство, иногда припадки, чередующиеся с угнетением
Стрихнин	Приманки для кротов и сусликов, обычно менее 0,05% для применения под землей	Острый припадок гиперчувствительности, гиперрефлексия, прогрессирующая до тетанических приступов, усиливающихся при воздействии внешних стимулов; быстрое поверхностное дыхание, тахикардия
Треморогенные микотоксины	Пенитрем А на заплесневелых грецких орехах, других ореховых продуктах; реже испорченные молочные продукты	Характерны тремор, атаксия и гипертермия, которые могут присутствовать продолжительное время; усиливаются при движении или стрессовом воздействии. На наличие пенитрема А или других треморогенных веществ исследуется содержимое желудка или подозрительные материалы. Проведение лабораторных исследований ограничено
Фосфид цинка	Используется как альтернатива антикоагулянтам; нередко отпускается без рецепта. Приманка имеет слабый чесночный или ацетиленовый запах	Беспокойство, возбуждение и припадки могут сопровождаться тремором и «бегущим движением лап». Иногда может отмечаться угнетение. Неврологические признаки часто сопровождаются рвотой и коликами
Признаки угнетения или комы		
Спирты	Напитки, средства для дезинфекции, продукты брожения	Угнетение, сначала потеря ориентации, далее кома, угнетение дыхания, ацидоз, остановка сердца. Спирт обнаруживается в крови и моче
Барбитураты	Доступ к таблеткам или капсулам; иногда мясо животных, эвтаназированных барбитуратами	Угнетение, отсутствие рефлексов, гипотермия, гипотензия, кома, дыхательная недостаточность. Барбитураты обнаруживаются в крови или моче у живых животных; в печени или почках у погибших животных
Брометалин	Относительно новый родентицид, часто используется как альтернатива антикоагулянтным родентицидам	Признаки могут включать постериорную атаксию и слабость, иногда рвоту в результате отека головного мозга. Проведение лабораторных тестов ограничено.
Цитрусовые масла	Экстракты цитрусовых, применяемые в инсектицидах и репеллентах (например, D-лимонин). Наиболее опасны для кошек	Угнетение, атаксия, кома и выраженная гипотермия. Экстракты цитрусовых связываются в печени и выделяются с мочой. Только в нескольких лабораториях проводятся стандартные исследования на эти вещества
Угарный газ	См. табл. 17.5	См. табл. 17.5
Этиленгликоль	Растворы антифриза для автомобильных радиаторов, для предупреждения замораживания воды в трубах в нежилых или передвижных домах	Сначала глубокое угнетение возникает из-за алкоголеподобного опьянения; далее признаки угнетения отмечаются из-за тяжелого метаболического ацидоза
Углеводороды (алифатические и ароматические)	Продукты перегонки нефти и составляющие соснового масла; наиболее доступны в растворителях для красок, неорганических спиртах, чистящих растворах; воздействуют при попадании на кожу, подушки лап или при вдыхании паров	Обычно сначала отмечается угнетение и атаксия, как и при отравлении этиловым спиртом. При воздействии высоких доз возникает рвота, возможны токсическое повреждение печени и/или почек, тяжелая депрессия, кома, угнетение дыхания и смерть

Токсическое вещество	Основной источник	Комментарий
Признаки стимуляции парасимпатической системы		
Сине-зеленые водоросли	Сине-зеленые водоросли (виды <i>Anabaena</i> и виды <i>Microcystis</i>) наиболее часто обнаруживаются в летний период в озерах и сельских прудах.	Кроме того, что сине-зеленые водоросли могут вызвать внезапную смерть (нервно-мышечный паралич) и обладают гепатотоксичностью, они также могут ингибировать холинэстеразу, что вызывает саливацию, рвоту, тремор и диспноэ. Необходимо, чтобы пробы воды были свежие и зафиксированные (добавляется 1 часть формалина на 9 частей воды)
Никотин	Табачные изделия, особенно инсектициды (например, сульфат никотина). Никотин иногда также применяется в приспособлениях для отлова животных	Первоначальные признаки возникают по причине деполяризации (тремор, беспокойство, слезотечение, рвота), в дальнейшем развивается парез, атаксия и полный коллапс со смертельным исходом из-за паралича дыхательных мышц. Никотиновый алкалоид легко обнаруживается в содержимом желудка, крови и/или моче
Признаки воздействия парасимпатолитических веществ		
Атропин	Растение <i>Atropa belladonna</i> может выращиваться как декоративное в садах	Вызывает высушивание слизистых, мидриаз, тахипноэ, тахикардию, гипертермию, нарушение ориентации, нарушение зрения, желудочно-кишечный стаз. Легко определяется в крови и/или моче.
Скополамин	Основными растительными источниками являются <i>Hyoscyamus niger</i> и виды <i>Datura</i> . Также обнаруживается в составе медицинских препаратов	Признаки и действие аналогичны воздействию атропина
Атаксия, нарушение координации, слабость или паралич		
Аминогликозидные антибиотики	Канамицин, неомицин, стрептомицин, гентамицин.	Вызывают блокаду постсинаптического рецептора нервно-мышечных синапсов, приводит к парезу, параличу и смертельному исходу по причине дыхательной недостаточности. Исследование крови и/или мочи может подтвердить воздействие токсинов
Ботулизм	<i>Clostridium botulinum</i> растет на гниющих органических веществах, особенно с высоким содержанием белка.	Паралич нижних двигательных нейронов приводит к мышечной слабости, затруднению глотания, прогрессирующему парезу и параличу, мидриазу, дисфагии. При подозрении на наличие патогена в содержимом желудка можно сделать посев культуры или инъекцию мыши в качестве биопробы и ввести антитоксин
Ингибиторы холинэстеразы	См. «Признаки стимуляции парасимпатической системы»	Проведите исследование на наличие ингибиторов холинэстеразы, как описано выше
Изменение поведения		
Атропин/ скополамин	См. «Признаки воздействия парасимпатолитических веществ»	Нарушение ориентации и, возможно, потеря зрения проявляются вторично при передозировке атропина. Диагноз на передозировку атропина описан выше (Признаки воздействия парасимпатолитических веществ)
Этиловый спирт	См. «Признаки возбуждения»	См. Признаки угнетения или комы
Свинец	См. «Признаки угнетения или комы»	Воздействие свинца может вызвать изменения в психическом состоянии, неузнавание знакомых людей, воинственность и истерию
Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД)	Источником являются некоторые растения (семена, пораженные спорыньей) или нелегально распространяемые наркотики	Могут возникать значительные изменения в поведении от возбуждения и галлюцинаций до глубокого угнетения. Исследование рвотных масс или фекалий помогает в определении воздействия токсина
Марихуана	Нелегально распространяемые наркотики, приготовленные из листьев или семян <i>Cannabis sativa</i> . Иногда добавляется в такие продукты, как шоколадное печенье	Могут отмечаться угнетение, возбуждение, галлюцинации с лаем по неизвестным причинам, нистагм, рвота и диарея. Диагноз ставится при идентификации подозрительного материала и/или исследовании крови или мочи на алкалоиды <i>Cannabis</i> .

Токсические вещества, действующие на пищеварительную систему

Токсическое вещество	Основной источник	Комментарий
Прямые раздражающие вещества Кислоты, щелочи, альдегиды	Аккумуляторы, чистящие и отбеливающие вещества, средства для дезинфекции	Саливация, дисфагия, острое опухание языка и глотки, кашель, выделения из носовой полости. Лабораторные исследования подозрительного материала помогают определить источник, но исследование животного на эти вещества обычно не дает эффекта
Продукты перегонки нефти	Растворители, разбавители красок, чистящие средства для мебели, бензин, керосин	Кашель, рвота, удушье. К возможным осложнениям относятся аспирационная пневмония и угнетение центральной нервной системы. Лабораторными тестами токсические агенты трудно обнаружить в крови или тканях.
Эфирные масла	Скипидар, эвкалиптовые спирты, сосновое масло, эвкалиптовое масло, мятное масло, лимонное масло	Острый гастроэнтерит с рвотой, возможна диарея. Могут возникать такие системные эффекты, как припадки, бред, угнетение и кома.
Гиперемический/некротический гастроэнтерит <i>Amanita phalloides</i> (ангел смерти)	Дикорастущие токсические грибы. Наиболее распространены в восточных или западных районах побережья США.	К острым клиническим признакам относятся геморрагический гастроэнтерит с рвотой и кровавой диареей, заболевание печени после латентного периода, составляющего 12–24 часа. Проведение лабораторных тестов ограничено
Мышьяк, сурьма, висмут	Старые инсектициды или гербициды, включая приманку для муравьев; пигмент старых растений. В большинстве случаев использование мышьяка ограничено или запрещено. Сурьма может содержаться в каустической пасте	Острая рвота, сменяемая умеренной или тяжелой диареей, которая в течение 24–48 часов из водянистой переходит в некротизирующую и геморрагическую. К дополнительным эффектам относятся гипотензия, шок и повреждение почечных канальцев. Анализ мочи или содержимого желудочно-кишечного тракта может подтвердить токсическое воздействие. При посмертной диагностике может быть эффективным определение концентрации токсинов в печени и почках
Железо	Случайный доступ к пищевым добавкам, содержащим железо	Острый гастроэнтерит, шок, сосудистый коллапс и смерть; через один-два дня повреждение печени. Исследование функциональной способности печени, определение общего содержания железа в сыворотке и общей способности связывания железа
Стафилококковые токсины	Испорченные продукты, особенно яйца и продукты с повышенным содержанием белка, оставленные при комнатной температуре	После короткого латентного периода (< 3 часов) могут развиваться тяжелая рвота и диарея. При посеве культуры могут идентифицироваться потенциально возможные бактерии, но только по одним результатам посева диагноз не подтверждается
Гастроэнтерит/негеморрагический Гликозиды наперстянки	Случайный доступ к лекарствам, отпускаемым по рецептам; растительные источники, включая наперстянку, олеандр.	Признаки сердечной недостаточности могут предвещать или сопровождаться коликами и рвотой
Свинец	См. табл. 17.1.	Периодически возникает рвота

ском накоплении токсического вещества в организме (например, мышьяка), указывая на первичное воздействие даже тогда, когда концентрация токсического вещества в желудочно-кишечном тракте и в органах более не определяется. Исследование приманок и других проб, взятых в окружающей среде, а это корм, вода, подозрительные токсические растения, приманки, пестициды, хранящиеся в доме продукты, лекарственные препараты и растворители может позволить выявить источник токсического вещества или возможный путь воздействия. Эффективно также исследование пустых емкостей.

Если животное погибает, то для исследования на нарушения и проведения анализа на токсины необходимо осуществить подробную necropsию и получить соответствующие образцы. В содержи-

мом желудка могут присутствовать растения, инородные тела, оно может иметь неестественный цвет (например, маркерные краски, имеющие отношение к пестицидам), могут обнаруживаться таблетки или капсулы. Образцы соответствующих органов и тканей должны быть, во-первых, сохранены в свежем виде путем охлаждения и, во-вторых, помещены в 10-процентный нейтральный буферный раствор формалина для микроскопического исследования. Берутся образцы мозга, печени, почек, сердечной мышцы, желудка, разных отделов кишечника, легких, мочи, фекалий и других тканей, при осмотре которых обнаруживаются какие-либо отклонения от нормы. Многие токсикозы могут быть предварительно диагностированы по характерному нарушению или нарушениям (например, кумариновые антикоагулянты вызывают

Токсическое вещество	Основной источник	Комментарий
Парацетамол	Отпускаемое без рецепта болеутоляющее и противовоспалительное средство	Первоначально возникающая рвота, цианоз и отек лицевой части сменяется желтушностью, угнетением и слабой метгемоглобинемией
<i>Amanita phalloides</i>	Дикорастущий гриб, наиболее распространен в районах восточного или западного побережья. Формы водорослей, растущие в основном в мелких водоемах и в ветреных местах	Острая рвота с развитием печеночной недостаточности через один-два дня
Сине-зеленые водоросли	Пищевые добавки, содержащие железо	Острый гастроэнтерит, рвота и геморрагическая диарея. Водоросли, содержащие воду, фиксируются в формалине 1:10 и могут исследоваться на наличие сине-зеленых водорослей. Замороженные пробы используются для определения токсичности проведением биопробы на мышах
Железо	Растворители в красках, разбавители красок, очистители красок, топливо, включая бензин, керосин	См. табл. 17.2
Продукты перегонки нефти		Повреждение печени может сопровождаться первоначальными признаками неврологических нарушений

коагулопатию, сопровождаемую гемотораксом; токсическое действие этиленгликоля обычно диагностируется посмертно при микроскопическом исследовании мазков-отпечатков образцов почек или гистопатологическим исследованием при окрашивании гематоксилином и эозином).

ПОЛУЧЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА ОБРАЗЦОВ

Полученные образцы не должны содержать загрязняющих веществ (например, из окружающей среды, лекарственных препаратов или консервантов). Их упаковывают в отдельные стеклянные или пластиковые контейнеры. Хотя стандартные пробирки для образцов крови или сыворотки подходят для транспортировки большинства жидкостей организма, для некоторых элементов, содержащихся в минимальных количествах, (например, цинка), необходимы специальные пробирки (Vacutainer, royal blue cap). Никогда не используйте

консерванты, за исключением случаев, когда их необходимо применить согласно лабораторным инструкциям. Перед транспортировкой сыворотка должна быть отделена от сгустка. При отсутствии специальных рекомендаций — наилучший способ хранения пробы для токсикологического анализа — ее замораживание. Если необходимо провести специальный анализ или при сомнениях в отношении необходимых образцов, проконсультируйтесь у токсиколога или позвоните в лабораторию для получения необходимой информации.

При пересылке проб соблюдайте правила почтовой службы в отношении отправления по почте биологических, инфекционных и токсических материалов. Обычно необходимо использовать защитную упаковку и упаковочные материалы, разрешенные ООН (перечислены в каталогах упаковочных материалов). Если важное значение имеют целостность пробы или правила хранения (например, в связи с требованиями страховой компании

Таблица 17.4

Токсические вещества, действующие на сердечно-сосудистую систему

Токсическое вещество	Основной источник	Комментарий
Сердечные гликозиды	Дигоксин и аналогичные препараты, отпускаемые по рецепту; наперстянка, олеандр, жабя виды <i>Viola</i>	Рвота, колики, диарея, в дальнейшем слабость, брадикардия и аритмия
Холескальциферол	Витаминные добавки, родентициды. При высоких дозах клинические признаки проявляются через 12–36 часов	Гиперкальциемия, азотемия, брадикардия, аритмии, дистрофическая кальцификация
Кокаин Ионофоры	Нелегальное распространение наркотиков. Кокцидиостатики, применяемые в птицеводстве, пищевые добавки для жвачных. Опасно для собак	Тахикардия и аритмии. Проводится анализ плазмы или мочи. Дрожь, слабость, оцепенелость, лежащее положение, сердечно-сосудистая недостаточность. Анализ содержимого желудка; биопсия сердечной мышцы для постановки диагноза
Кустарники тиса	Вечнозеленые декоративные кустарники с темно-зелеными парными листьями, имеющими вид полосок	Через несколько часов после употребления внезапная смерть; нервозность, дрожание, брадикардия и аритмия. Содержимое желудка исследуется на тисовые алкалоиды

Токсические вещества, действующие на кровь и костный мозг

Токсическое вещество	Основной источник	Комментарий
Гемолиз Лук, чеснок	Случайный доступ к большим количествам в готовой пище или прямое употребление	Типичные признаки острого гемолитического криза
Фенотиазиновые антигельминтики Цинк	Устаревшие, мало применяемые антигельминтики Цинковые предметы, гальванические пищевые емкости или емкости для воды, цинковые мази, центы (монеты), выпущенные после 1983 г.	Может возникать острый гемолитический криз. Фенотиазины в моче окисляются и приобретают красный цвет Рвота и диарея в сочетании с бледностью слизистых и желтушностью
Метгемоглобин Парацетамол	Обезболивающие и противовоспалительные средства, отпускаемые без рецепта См. табл. 17.3	Хорошо выражено токсическое действие на печень. По причине метгемоглобинемии кровь может приобретать темно-коричневый цвет
Анилиновые красители Хлораты	Крем для чистки обуви, чернила, краски. Больше в более старых продуктах. Почвенные/контактные гербициды или препараты для стерилизации почвы. Применяются на территориях, где необходимо длительное прекращение роста растений. Может отмечаться случайное поедание гранул животными	См. «Нитриты» (ниже) См. «Нитриты» (ниже)
Нитриты	Почвенные удобрения, взрывчатые вещества, мясные консерванты, зараженная колодезная вода	Метгемоглобинемия, цианоз, слабость, угнетение, гиперпноз. Исследования на метгемоглобин описаны в подразделе «Парацетамол»
Карбоксигемоглобин Угарный газ	Плохо вентилируемые обогреватели, автомобильные выхлопы	Угнетение, слабость, сонливость, кома и смерть. Слизистые становятся ярко-розового цвета, а кровь — от вишнево-красного до розового цвета
Апластическая анемия и тромбоцитопения Бензол	Бензин и растворители. Мелкие животные могут подвергнуться риску при вдыхании паров	Вызывает такие первоначальные признаки воздействия на центральную нервную систему, как тремор, атаксия. Фибрилляция предсердий может отмечаться при более сильном воздействии. Длительное воздействие обычно вызывает панцитопению. Повышается содержание сывороточного железа и может повышаться зародышевый гемоглобин. Анемия имеет макроцитарный характер с относительно малым количеством преимущественно незрелых ретикулоцитов
Эстрогены	Используются для корректирования неправильных сроков вязки, лечения гиперплазии предстательной железы, стимулирования аборта или снижения недержания мочи	Летаргия, слабость, бледность слизистых, петехии, гематурия, мелена. Панцитопения, снижение содержания ретикулоцитов
Коагулопатия Антикоагулянтные родентициды	Приманки для грызунов в домах и на предприятиях, отпускаемые без рецепта	Петехии и экхимозы на коже и слизистых, кровохарканье, носовое кровотечение, мелена, бледные слизистые, слабость, дистноз, подкожная гематома, приглушенные сердечные шумы и легочные звуки, угнетение и смерть

или судебным разбирательством), опечатайте бандероль, положите копию сопровождающего письма в конверт с пометкой «Счет-фактура», прикрепите конверт к наружной части опечатанной бандероли и, по возможности, отправьте напрямую конкретному получателю, который является уполномоченным.

ВЫБОР ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

Так как большинство токсикологических исследований проводится в диагностических лабораториях, выбирайте те, где качественное обслуживание. К основным показателям хорошей работы

лаборатории относятся активное применение программ по контролю качества, аккредитация известными агентствами, выдающими сертификаты, наличие современного аналитического оборудования, возможность получить консультацию и интерпретацию результатов исследования у лабораторного ветеринарного врача.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СПЕЦИФИЧЕСКИХ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Химический анализ — заключительный и наиболее важный диагностический метод для подтверждения диагноза на токсикоз. Далее подробно рассматриваются некоторые специфические наи-

Токсические вещества, действующие на почки

Токсическое вещество	Основной источник	Комментарий
Аминогликозидные антибиотики	В основном, канамицин, неомицин и гентамицин	Обычно характерно для длительного лечения. К первоначальным признакам относятся полидипсия/полиурия, в дальнейшем развивается рвота и азотемия
Этиленгликоль	Антифризные жидкости для автомобильных радиаторов	Первоначальные признаки связаны с нарушением центральной нервной системы и проявляются атаксией и угнетением, далее развивается метаболический ацидоз, оксалатный нефроз и азотемия
Грибковые токсины	Охратоксин или цитринин в замороженной пище (сливочный сыр, орехи)	Признаки полидипсии, полиурии по причине нефроза почечных канальцев
Галогенированные углеводороды	Растворители красок, чистящие средства	Первоначальные признаки могут включать состояние опьянения, нарушение координации и угнетение, в дальнейшем через один-три дня возникает токсический нефроз почечных канальцев. Результаты клинических лабораторных исследований отражают острое поражение почечных канальцев
Металлы	Множество металлов и металлоидов являются сильными токсинами для почечных канальцев	Проявления и признаки типичны для нефроза почечных канальцев. На наличие металлов исследуются кровь, моча, почки и печень
Нестероидные противовоспалительные средства	Ибупрофен, напроксен	Повреждение почек и результаты клинических лабораторных исследований аналогичны результатам при применении аминогликозидных антибиотиков. См. табл. 17.1
Растения (не содержащие оксалаты)	Лилия длинноцветковая (виды <i>Lillium</i>), красоднев (виды <i>Heimerocallis</i>)	Кошки больше всех подвергаются риску поедания этих растений. В лилиях содержится сильнодействующее токсическое для почечных канальцев вещество. В подозрительных случаях животное должно быть исследовано на почечную функцию. В настоящее время не существует специфических тестов на этот токсин
Витамин D ₃	Витаминные добавки и родентициды на основе витамина D ₃ (холекальциферола)	Клинические признаки отмечаются после латентного периода в 18—24 часа; в течение одного-трех дней прогрессируют до полиурии, полидипсии, почечных болей при пальпации

более распространенные токсические вещества. В дополнение представлен дифференциальный перечень веществ, оказывающих токсическое действие на определенную систему органов, а также указаны основные источники и даны комментарии в отношении клинических или лабораторных признаков отравления каждым токсическим веществом (табл. 17.1—17.6).

Парацетамол

Показания. Для кошек необходимо учитывать токсическое действие парацетамола в каждом случае, когда в истории болезни указано о его применении (и особенно при наличии диспноэ или цианоза). На кошек одна таблетка парацетамола массой 325 мг может оказать токсическое действие.

Получение пробы. Для проведения предсмертной диагностики лучше использовать плазму (полученную из крови с добавлением ЭДТА или гепарина) или сыворотку и мочу. Максимальные концентрации в крови обычно отмечаются через четыре-шесть часов после употребления парацетамола. Пробы должны храниться в холоде, если они будут исследованы в течение 24 часов, или замораживаться при более позднем исследовании. Необходимо исследовать мазок крови на тельца Хайнца.

При проведении предсмертной диагностики цельная кровь может быть исследована на метгемоглобин. Он нестабилен, поэтому исследование должно проводиться в течение четырех часов или проба должна быть стабилизирована гемолизом цельной крови с добавлением равного количества стерильной воды. Свяжитесь с лабораторией для получения рекомендаций по взятию и хранению проб для анализа на метгемоглобин. Токсические концентрации в тканях не установлены.

Лабораторные исследования. Содержание парацетамола определяется в крови или плазме. При проведении теста выявляется пониженное содержание глютатиона крови. У кошек при интоксикации отмечается умеренное (10—50%) или высокое (> 50%) содержание крупных телец Хайнца. У здоровых кошек до 10% эритроцитов могут иметь мелкие тельца Хайнца (гл. 3). Может присутствовать гемоглинурия или гематурия; концентрация метгемоглобина повышена.

Нормальный уровень содержания. Данных по животным недостаточно, но содержание парацетамола менее 100 мкг/мл вряд ли оказывает токсический эффект.

Критический уровень содержания. Для кошек не установлен; у людей концентрация парацетамола выше 300 мкг/мл указывает на гепатопатию.

Клинические лабораторные исследования, результаты которых могут изменяться
при специфических токсикозах

Лабораторный параметр	Токсическое вещество	Влияние на результаты
Аланинаминотрансфераза	Парацетамол Бензимидазольные антигельминтики Галогенированные углеводороды (например, галотан, хлороформ)	Умеренное или значительное повышение в зависимости от дозы
Аммиак	Аммиачные удобрения Токсическое поражение печени	Повышение
Анемия нерегенеративная	Свинец, кадмий, цинк Противораковая химиотерапия Бутадион Хлорамфеникол Лечение эстрогенами	Варьирует
Анемия регенеративная	Парацетамол Медь Лук	Тельца Хайнца указывают на повреждение окислителями, вызванное перечисленными токсическими веществами
Базофильная зернистость	Свинец	Сопровождается появлением эритроцитов, содержащих ядра
Желчные кислоты	Парацетамол Афлатоксины Дистилкарбамазин Кортикостероиды Тиацетарсамид	На ранних стадиях умеренное или значительное повышение часто предшествует появлению других показателей повреждения печени
Билирубин	Парацетамол Афлатоксины Тиацетарсамид	Повышается
pH крови	Аспирин Этиленгликоль Метиловый спирт	Ацидоз
Кальций сыворотки	Холекальцифероловые родентициды Этиленгликоль; оксалаты ревеня Фосфатные клизмы	Повышается
Цилиндры, почечные	Аминогликозидные антибиотики Мышьяк (кошки) Кадмий Лилии (большинство видов) Нестероидные противовоспалительные средства	Понижается Повреждение почечного эпителия как последствие токсического действия на почечные каналы
Хлориды, сыворотка	Хлорид аммония Амфотерицин Бромиды (лабораторная ошибка) Литий	Механизмы повышения концентрации включают потерю способности к концентрации, влияние на лабораторные исследования
Факторы свертывания	Кумариновые родентициды (например, варфарин, бродифакоум, бромадиолон)	Удлинение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинного времени, связанное с отсутствием факторов II, VII, IX, X
Креатинкиназа	Ионофоры (например, монензин, лазалоцид, салиномицин)	Повышается
Кристаллурия	Растения, содержащие оксалаты (например, ремень, кислица) Метаболиты этиленгликоля	Кристаллы оксалатов в осадке мочи
Гаммаглутамилтранспептидаза	Глюкокортикоиды Барбитураты	Умеренное повышение
Глюкоза	Монофлуороацетат натрия (вещество 1080)	Повышается из-за блокады цикла трикарбоновых кислот
Гемоглинурия	Парацетамол Хлоратные гербициды Медь Лук Пропиленгликоль (кошки) Змеиный яд Цинк, металлический	Умеренное или значительное повышение
Содержание лейкоцитов	Бензол Хлорамфеникол Эстрогены (собаки) Бутадион Тиацетарсемид	Нейтропения с вероятностью сдвига ядра влево. Химическая нейтропения обычно возникает из-за ингибирования или разрушения стволовых клеток
Магний, сыворотка	Гентамицин Гиперкальциемия, вызванная витамином D	Понижается вторично к нефрозу или гиперкальциемии

Лабораторный параметр	Токсическое вещество	Влияние на результаты
Метгемоглобин	Парацетамол Бензокаин Хлоратные гербициды Медь Нитраты	Повышение содержания метгемоглобина более чем на 40% приводит к появлению клинических признаков
Осмолярность	Аспирин Этиловый спирт Этиленгликоль Фосфатная клизма	Гиперосморярность и высокая разность осмолярности
Порфирурия Панцитопения	Свинец, гексахлоробензол Производные бензола Препараты для химиотерапии Таллий	Умеренное повышение
Фосфаты, сыворотка	Холекальцифероловые родентициды <i>Cestrum diurnum</i> (жасмин)	Повышение из-за витамина D
Калий, сыворотка	Гликозиды наперстянки Нестероидные противовоспалительные средства	Повышается
Натрий, сыворотка	Избыточное потребление соли Низкое потребление воды	Повышается
Содержание тромбоцитов	Цефалоспорины Эстрогены	Понижается

Артефакты. Другие вещества, вызывающие метгемоглобинемию или гемоглобинурию (анилиновые красители, соли меди, нитриты, лук; см. табл. 17.5) могут оказывать такое же действие, как парацетамол.

Причины. Наиболее часто отравление парацетамолом встречается у кошек; у собак оно отмечается редко. Необходимо исключить другие возможные причины метгемоглобинемии (табл. 17.5 и гл. 3). Диагноз на токсическое отравление парацетамолом ставится на основании наличия метгемоглобинемии, умеренного или высокого содержания телец Хайнца или одновременного наличия этих признаков в сочетании с позитивными результатами теста на парацетамол или его метаболиты.

Алкалоиды

Показания. Исследование проводится при наличии таких признаков, как симптомы возбуждения центральной нервной системы (ЦНС), включая припадки (табл. 17.1) с рвотой или без нее и возможное воздействие алкалоидов.

Получение пробы. После всасывания алкалоиды могут концентрироваться в печени и в конечном счете выделяются с мочой. Содержание в плазме может быть низким по сравнению с содержанием в моче, за исключением случаев, когда смерть наступает быстро, до того как алкалоиды будут выделены с мочой (< 1 часа). У живых животных предпочтительно исследовать пробы рвотных масс или мочи, а также любые подозритель-

ные приманки (например, такие токсические вещества для птиц, как 4-аминопиридин). В крови или плазме может обнаруживаться значительное содержание некоторых алкалоидов (например, метилксантинов: кофеина, теобромина). При проведении предсмертной диагностики некоторые алкалоиды (например, стрихнин) иногда трудно обнаружить в крови, поэтому необходимо исследовать пробы печени, почек и мочи. Для консервации алкалоидов пробы хранят в холоде.

Лабораторные исследования. Для мелких животных важное токсикологическое значение имеют такие алкалоидные вещества, как 4-аминопиридин, амфетамины, атропин, кофеин и другие метилксантины, кокаин и стрихнин. Показательные анализы могут проводиться методом тонкослойной хроматографии. Количественная интерпретация результатов тонкослойной хроматографии может быть проведена с помощью спектрофотометрии в ультрафиолетовом или видимом спектре или высокоэффективной хроматографии для разделения жидких смесей.

Нормальный уровень содержания. В норме перечисленные алкалоиды не обнаруживаются; их присутствие указывает на воздействие экзогенного источника. Для некоторых алкалоидов (например, стрихнина) обнаружение их любого количества указывает на токсикоз.

Критический уровень содержания. Выявление алкалоидов подтверждает внешнее воздей-

ствие токсических веществ, но для большинства из них токсические концентрации точно не установлены.

Артефакты. Многие растительные вещества и лекарственные препараты содержат нетоксические гетероциклические азотсодержащие вещества, которые реагируют аналогично алкалоидам. Проведение простых капельных тестов в зависимости от колориметрических реакций, определяющих только основную алкалоидную реакцию, может привести к неверной постановке диагноза на токсикоз из-за ложного положительного результата теста. После соответствующей экстракции растворителем рекомендуется минимальная тонкослойная хроматография, а при необходимости — альтернативные исследования для подтверждения диагноза.

Причины. Необходимо дифференцировать отравление алкалоидами от других видов токсических веществ (табл. 17.1; 17.2), от причин возбуждения ЦНС и от других причин рвоты (гл. 9). Диагноз обычно ставится на основании данных истории болезни и клинических признаков в сочетании с обнаружением алкалоидов в содержимом желудка или в жидкостях организма.

Амитраз

Показания. Исследование проводится при наличии рвоты, угнетения, атаксии, частой дефекации или диареи у животных с интенсивным/неправильным употреблением или случайным воздействием амитраза, содержащегося в жидкостях, противоблошиных ошейниках или в некоторых спреях для сельскохозяйственных животных. К основным клиническим признакам относятся брадикардия, гипотензия и конвульсии.

Получение пробы. Пробы крови являются лучшим материалом (низкие концентрации амитраза), но метаболиты, содержащиеся в моче, могут позволить поставить диагноз. Исследования шерсти или рвотных масс на амитраз проводят в том случае, если воздействие амитраза точно не установлено. Для посмертной диагностики могут использоваться пробы рвотных масс, печени, почек, кожи, шерсти, мозга или легких.

Лабораторные исследования. Для определения количественного содержания амитраза может проводиться хроматография для разделения жидких и газообразных смесей с использованием азотно-фосфорного детектора.

Нормальный уровень содержания. Не обнаруживается в тканях здоровых животных.

Критический уровень содержания. Не установлен.

Причины. Обычно токсикоз возникает по причине передозировки амитраза или при случайном воздействии его на такие виды животных (например, кошки), для которых применение амитраза не рекомендуется. Необходимо исключить другие токсины (табл. 17.2) и другие причины рвоты и диареи (гл. 9). Клинические признаки могут быть такими же, как при токсикозе, вызванном фосфорорганическими или карбаматными соединениями; может потребоваться проведение соответствующих тестов для их исключения (например, на ацетилхолинэстеразу).

Антикоагулянтные родентициды

Показания. На токсическое действие антикоагулянтных родентицидов указывают кровотечения, удлинение активированного времени свертывания, протромбинового времени и/или активированного парциального тромбoplastинового времени или сочетание этих признаков (табл. 17.5).

Получение пробы. Для проведения анализа на кумариновые родентициды могут использоваться пробы цельной крови (с добавлением ЭДТА или гепарина) или сыворотки, а также мочи. Чтобы кровотечение с места венопункции было минимальным, для получения пробы крови используйте иглу маленького диаметра. В содержимом желудка или в рвотных массах антикоагулянт может содержаться в минимальных количествах или отсутствовать, так как клинические признаки проявляются после латентного периода, длящегося один-два дня. При посмертной диагностике необходимо исследовать пробы печени и почек.

Лабораторные исследования. К антикоагулянтным родентицидам, имеющим токсикологическое значение для мелких животных, относятся варфарин, пиндон, хлорофацинон (первого поколения) и бромацинон, дифацинон и бродифакум (второго поколения). Методы исследования подозрительных приманок, крови, сыворотки или мочи отравленных животных могут варьировать от первоначального просмотра с использованием тонкослойной хроматографии до количественного определения высокоэффективной хроматографией для разделения жидких смесей, ультрафиолетовой спектроскопией или методом флуоресценции. Приманки, как правило, содержат 0,05% активного ингредиента. При использовании высокоактивных родентицидов (например, бромацинона, дифацинона) их концентрации в крови могут быть очень низкими. В печени и почках отравившихся животных может одновременно содержаться само

токсическое вещество и гидроксилированные метаболиты, которые выделяются с мочой и обнаруживаются в течение одного-двух дней после прекращения воздействия токсического вещества или дольше (нескольких недель), если присутствуют антикоагулянты второго поколения. Остаточные количества бродифакоума могут обнаруживаться в тканях до 120 дней (Lipton and Klass, 1984). Непрямое свидетельство антагонизма к витамину К может быть получено при проведении клинических лабораторных исследований на нефункционирующие факторы свертывания, зависящие от витамина К, но наиболее точный диагноз ставится на основании обнаружения родентицидов или их метаболитов.

Нормальный уровень содержания. В норме антикоагулянтные родентициды не обнаруживаются в крови или тканях, но концентрации менее 1 нг/мл не вызывают появления клинических признаков токсикоза.

Критический уровень содержания. Концентрации в сыворотке или плазме широко варьируют в зависимости от первоначальной дозировки, продолжительности воздействия и при токсическом действии бродифакоума могут составлять от 1 до 10 нг/мл (DuVall et al., 1989). В печени концентрации бродифакоума в 1000 раз выше, чем в плазме или сыворотке. В образцах крови или печени, полученных при некропсии у отравившихся животных с клиническими признаками токсикоза, концентрации дифацинона и бромациолона могут быть ниже 1 ppm.

Причины. У животного с нарушением свертываемости крови необходимо дифференцировать токсическое действие от других причин недостаточности фактора свертывания, а также от тромбоцитопении и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (табл. 17.5, гл. 5). Диагноз ставится на основании обнаружения значительных концентраций антикоагулянтных родентицидов в сочетании с увеличением активированного времени свертывания, протромбинового времени и активированного парциального тромбопластинового времени с нефункционирующими факторами свертывания, зависящими от витамина К, или без них. Так как большинство используемых в настоящее время родентицидов относится ко второму поколению, можно предположить, что остаточные количества содержатся в моче в течение нескольких недель.

Аспирин

Показания. Исследование проводится при наличии таких признаков, как рвота, лихорадка и

при результатах лабораторных исследований, свидетельствующих о метаболическом ацидозе (гл. 6). Для кошек аспирин гораздо более опасен, чем для собак. Если в истории болезни кошек содержится информация о недавнем применении аспирина, особенно при назначении избыточной дозировки (> 75 мг/кг в течение более семи дней), то это указывает на его токсическое действие.

Получение пробы. Для исследования берется проба цельной крови с добавлением ЭДТА (для исследования на тромбоцитопению и телец Хайнца) и плазмы (для исследования на сывороточные салицилаты). Если тест проводится в течение 24 часов, пробу достаточно хранить в холоде. При хранении плазмы более 24 часов для проведения анализа на салицилаты она должна быть заморожена. Метаболиты салицилатов могут присутствовать в печени и почках, но токсические концентрации не установлены.

Лабораторные исследования. Для проведения предварительного теста к 1 мл мочи добавляют несколько капель 10-процентного раствора хлорного железа. При наличии салицилата смесь окрашивается в фиолетовый цвет. Применение высокоэффективной хроматографии для разделения жидких смесей позволяет провести более точные, количественные исследования мочи или плазмы.

Нормальный уровень содержания. Для животных нормальные значения точно не установлены; у людей предполагаемые терапевтические концентрации в плазме составляют менее 50 мг/мл.

Критический уровень содержания. Наличие салицилатов в сыворотке или плазме указывает на воздействие аспирина, но у животных токсические концентрации точно не установлены. Для человека они в крови составляют от 50 до 100 мг/мл; у кошек интоксикация со смертельным исходом отмечалась при концентрации в крови 60 мг/мл.

Причины. Чаше аспирин вызывает токсикоз у кошек, предварительный диагноз у которых ставится на основании данных истории болезни о назначении аспирина и при наличии рвоты. Диагноз может быть подтвержден при обнаружении салицилатов в плазме.

Этиленгликоль

Показания. Исследование проводится при установленном или предполагаемом употреблении этиленгликоля. Для интоксикации им характерны атаксия, угнетенное состояние и рвота; мо-

гут возникать припадки. Кошки по сравнению с собаками более подвержены интоксикации из-за своей меньшей массы.

Получение пробы. Первоначально берутся пробы цельной крови (с добавлением ЭДТА или гепарина), сыворотки или плазмы и мочи. Необходимо как можно скорее определить содержание электролитов, кислотно-основного состояния, осмолярность и анионную разницу (гл. 6). Пробы крови, взятые в течение шести часов после употребления этиленгликоля, наиболее вероятно будут позитивными. Позже предполагается образование промежуточных кислот (например, гликолевой кислоты). При посмертной диагностике необходимо получить образцы почек для гистопатологического исследования на кристаллы оксалатов; пробы почек и мочи можно сохранить для возможного анализа на этиленгликоль или кислотные метаболиты.

Лабораторные исследования. Определение этиленгликоля в сыворотке или крови может быть проведено с использованием набора для проведения теста (Ethylene Glycol Test Kit, PRN, Pharmacia Inc., Pensacola, Florida). Наиболее точные результаты получаются при проведении анализа менее чем через 24–36 часов после употребления этиленгликоля. В моче он появляется быстро (менее чем через шесть часов после употребления), в дальнейшем образуются оксалаты и кристаллы оксалата кальция, которые могут обнаруживаться при световой поляризационной микроскопии с использованием поляризующего света. Кристаллурия с образованием оксалата кальция («Цветной препарат 5D») отмечается через три-шесть часов после употребления этиленгликоля и, хотя не является неоспоримым признаком, но имеет диагностическое значение. Через четыре часа содержание сывороточного кальция может понижаться из-за образования комплексов с оксалатными метаболитами этиленгликоля. Осмолярность, осмолярная и анионная разница обычно повышены; предполагается тяжелый метаболический ацидоз (гл. 6).

Нормальный уровень содержания. Следы этиленгликоля или кристаллов оксалатов.

Критический уровень содержания. Концентрация этиленгликоля выше 20–50 мг/мл указывает на его воздействие; токсические концентрации сильно варьируют в зависимости от первоначальной дозировки и продолжительности воздействия. Высокая анионная разница и тяжелый метаболический ацидоз указывают на тяжелое отравление этиленгликолем.

Артефакты. Воздействие этилового или метилового спиртов может также значительно увеличить осмолярность сыворотки, но при этом не отмечается образования кристаллов оксалатов или высокая концентрация этиленгликоля. При проведении тестов на этиленгликоль отмечается перекрестное реагирование с пропиленгликолем, формалином и некоторыми лекарственными препаратами (например, фенobarбиталом, диазепамом).

Причины. Необходимо дифференцировать токсическое отравление этиленгликолем от других токсикозов (табл. 17.1, 17.6) и других причин, вызывающих острое угнетение ЦНС, метаболический ацидоз и почечную недостаточность с проявлениями олигурии. Предположительный диагноз на токсическое отравление этиленгликолем ставится на основании быстрого прогрессирования (один–три дня) от признаков нарушения ЦНС до почечной недостаточности с проявлениями олигурии с образованием кристаллов оксалата кальция и метаболическим ацидозом с повышенной анионной разницей. Признаки нарушения ЦНС быстро проходят и могут быть не замечены. Если при отравлении этиленгликолем в течение нескольких часов не принимаются лечебные мероприятия, то прогноз неблагоприятный.

Свинец

Показания. Исследование проводится у собак с периодической рвотой, с или без незначительной анемии и базофильной зернистостью или без них; у кошек с анорексией и периодической рвотой. У большинства животных с отравлением свинцом также отмечаются припадки и изменение поведения (например, истерия, угнетение), а в некоторых случаях атаксия и тик.

Получение пробы. Для предсмертной диагностики лучше всего исследовать пробу цельной крови с добавлением ЭДТА или гепарина, а также исследовать мазок на базофильную зернистость и ядерные эритроциты, провести исследование на порфирины (плазма) или анализ на свинец (свинец обнаруживается, в основном, в эритроцитах). Свинец долгое время стабилен в крови, но для сохранения целостности эритроцитов пробу необходимо держать в холоде. Может быть эффективным исследование мочи (повышается содержание порфиринов). При посмертной диагностике рекомендуется исследовать пробы печени и почек.

Лабораторные исследования. Свинец обнаруживается спектроскопическим анализом методом атомной абсорбции.

Нормальный уровень содержания. Менее 0,05 ppm в цельной крови, менее 3 ppm в печени или почках. У мелких животных колебание содержания порфиринов в моче или плазме точно не установлено. У людей в норме содержание протопорфиринов составляет <50 мг/мл. При проведении анализа для сравнения исследуйте образцы, полученные от здоровых животных, не подвергшихся токсическому воздействию.

Критический уровень содержания. Содержание свинца в крови, превышающее 0,3 ppm, указывает на его значительное воздействие, а концентрации выше 0,4 ppm на токсическое отравление.

Артефакты. Концентрация свинца, составляющая 50% от критического значения (т.е. 0,15 ppm), может быть показателем токсикоза, если другие параметры (клинические признаки, базофильная зернистость и ядерные эритроциты; повышение концентрации порфиринов в моче или плазме) характерны для токсикоза при отравлении свинцом.

Причины. Базофильная зернистость не является ни чувствительным, ни специфичным признаком при отравлении свинцом. При ее обнаружении в сочетании с ядерными эритроцитами и отсутствием ретикулоцитов следует определить наличие свинца. Необходимо дифференцировать отравление свинцом от других токсикозов (табл. 17.1) и других причин, вызывающих раздражение ЦНС. Отравление свинцом наиболее часто встречается у молодых собак (< 1 года), у которых есть возможность доступа к старым краскам для дома, для кожи и объектам, содержащим свинец. Обнаружение свинца в крови указывает на его воздействие и обычно коррелирует с токсикозом, но не со степенью тяжести отравления. При длительном воздействии малых доз свинца с относительно низкой концентрацией свинца в крови необходимо получить пробу мочи, сделать животному инъекцию кальциевой динатриевой соли ЭДТА (75 мг/кг внутримышечно) и через 24 часа получить вторую пробу мочи. В обеих пробах определяется содержание свинца. У животных с отравлением должно отмечаться повышение содержания свинца в моче более чем в 10 раз. В идеальном случае необходимо получить пробы мочи с интервалом в 24 часа.

Метальдегид

Общие показания. Исследование проводится при наличии таких признаков, как острый приступ саливации, тремор, атаксия, припадки, нистагм и рвота в сочетании с возможностью доступа к приманкам для улиток или к твердому топливу (твердые таблетки, используемые для походных печей,

также называемые «жестянкой с сухим спиртом»).

Получение пробы. Берутся пробы цельной крови, сыворотки и мочи. Они замораживаются до проведения анализа. При посмертной диагностике обнаружение метальдегида в пробах содержимого желудка и пробах мочи подтверждает его воздействие; токсические концентрации не установлены.

Лабораторные исследования. Для проведения экспресс-теста на метальдегид образец приманки помещают в пробирку и медленно нагревают. Присутствующий альдегид возгоняется и далее образует видимые «снежинки» кристаллов. Метальдегид метаболизируется до ацетальдегида, который при остром отравлении может быть обнаружен в сыворотке или газо-жидкостной моче при хроматографии. Ацетальдегид вызывает метаболический ацидоз (гл. 6).

Нормальный уровень содержания. У здоровых животных метальдегид не обнаруживается в крови.

Критический уровень содержания. Не установлен.

Артефакты. Ацетальдегид также является метаболитом этилового спирта. Он может образовываться во время проведения анализа, если перед этим не были преципитированы белки крови.

Причины. Токсическое отравление метальдегидом имеет сезонный характер и зависит от географического расположения: оно характерно для регионов с мягким, умеренным климатом (Западное побережье, юго-восточная область США). Внимательное изучение истории болезни, соответствующие клинические признаки и обнаружение метальдегида могут позволить поставить предварительный диагноз. Необходимо дифференцировать токсическое отравление метальдегидом от других токсикозов (табл. 17.1) и других причин раздражения ЦНС.

Фосфорорганические и карбаматные инсектициды

Показания. Исследование проводится при наличии признаков воздействия мускарина (саливации, усиления перистальтики желудочно-кишечного тракта, миоза), признаков воздействия никотина (тремора мышц, слабости) и возбуждения или угнетения ЦНС, особенно если ранее животное проходило лечение препаратами, в состав которых входят фосфорорганические (ФОС) или карбаматные соединения.

Получение пробы. Для определения содержания ацетилхолинэстеразы (АХЭ) возьмите пробу цельной крови с ЭДТА или гепарином. Пробы необходимо держать в холоде, при этом АХЭ стабильна как минимум в течение трех дней. При отравлении карбатами важно как можно раньше взять пробу, так как АХЭ через один-три часа после воздействия может спонтанно реверсировать. При воздействии фосфорорганических инсектицидов время взятия пробы не так ограничено, так как они связываются строго по прошествии определенного периода времени (называемым старением). Так как в крови может не содержаться достаточного количества остатков ФОС или карбаматов, то для анализа также возьмите пробы мочи, рвотных масс и потенциально возможных приманок или спреев. Если источником токсических веществ были жидкости или спреи, можно взять пробу меха или шерсти. У погибших животных для исследования берется весь головной мозг или как минимум хвостатое ядро (расположено ниже передней вентральной стенки латеральных желудочков).

Предупреждение: некоторые ФОС и карбаты обладают высокой токсичностью; для самозащиты используйте перчатки и другую защитную одежду.

Лабораторные исследования. Приманки, пестициды, содержимое желудка и мозг исследуются прямым химическим анализом на ФОС или карбаты методом газо-жидкостной хроматографии. Метод определения сывороточной псевдохолинэстеразы дает неточные результаты. Хотя остаточные количества ФОС и карбаматов могут обнаруживаться в крови или тканях, очень низкие их концентрации и быстрый метаболизм часто мешают их обнаружению. Большинство ФОС и карбаматов быстро метаболизируются и могут не определяться в крови или тканях уже через несколько минут или часов после воздействия. Для определения активности компонентов ФОС в основном определяется активность АХЭ. Используется несколько лабораторных методов.

Нормальный уровень содержания. Для определения активности АХЭ используются разные методы. Уточните в лаборатории пределы нормальных значений и попросите определить процент ингибирования. Лечебные мероприятия при токсикозе, вызванном ФОС, могут снизить содержания АХЭ до 50% в течение первых семи дней после начала лечения.

Критический уровень содержания. Понижение активности АХЭ в цельной крови более чем на 50% указывает на избыточное воздействие ФОС. Значение их высоких концентраций или карбаматов варьирует в зависимости от подозреваемого

агента. Обычно ингибирование активности АХЭ более чем на 50% указывает на чрезмерное воздействие токсических веществ, а ингибирование более 75% АХЭ позволяет поставить предварительный диагноз на токсикоз.

Артефакты. Содержание АХЭ сильно варьирует. Повышение ее активности может отмечаться при заболеваниях печени. При воздействии ФОС пониженная активность холинэстеразы персистирует; при воздействии карбаматов быстро возвращается к нормальным значениям.

Причины. Диагноз обычно ставится на основании наличия характерных клинических признаков, снижения содержания холинэстеразы и обнаружения пестицида. Необходимо рассмотреть другие возможные токсикозы (табл. 17.1; 17.2) и другие причины возбуждения или угнетения ЦНС, рвоты и диареи (гл. 9). Для интоксикации пиретрином (см. далее) характерна аналогичная триада мускариновых, никотиновых признаков и признаков воздействия на ЦНС.

Пиретриновые/пиретроидные инсектициды

Показания. Исследование проводится у животных с такими признаками, как тремор, саливация, рвота, признаки возбуждения или угнетения ЦНС после нанесения растворов или спреев. Токсикоз в результате орального применения или вдыхания токсического вещества встречается редко.

Получение пробы. Для предсмертной диагностики исследование проб не дает результатов, так как имеется ряд трудностей с проведением анализа и интерпретацией результатов. Приманки или спреи могут быть подвергнуты анализу для сравнения содержания токсического вещества с установленными концентрациями. Шерсть или мех изучаются для установления воздействия токсического вещества. Иногда исследуется содержимое кишечника и мозг. Проба должна храниться в холоде или в замороженном состоянии.

Лабораторные исследования. Проводится газо-жидкостная хроматография таких концентрированных источников, как спреи, растворы, шерсть или мех или содержимое желудка. В тканях животных, подвергшихся воздействию этих токсических веществ, обычно содержатся очень низкие их концентрации. Для подтверждения воздействия токсических веществ проводится анализ мозговых тканей, но редко количество токсического вещества коррелирует с токсикозом. Пиретрины не ингибируют холинэстеразу, поэтому определение активности холинэстеразы может быть

эффективным для исключения токсикоза, вызванного ФОС.

Нормальный уровень содержания. У здоровых животных пиретрины не обнаруживаются в тканях.

Критический уровень содержания. Точно не установлен. Обнаружение пиретринов подтверждает воздействие токсических веществ, которое должно соответствовать данным истории болезни и клиническим признакам. Концентрации, составляющие несколько сотен ppm, могут обнаруживаться в содержимом желудка или на шерсти и свидетельствует только о воздействии токсического вещества, тогда как концентрации в мозге, составляющие более 100 ppb, позволяют предположить токсикоз.

Причины. Так как продукты, содержащие пиретрин, безопасны при правильном использовании, то гораздо чаще имеются подозрения на токсикоз, чем его доказательства. Наиболее часто отравления отмечаются у кошек. Для исключения других токсикозов проводятся анализы на наличие других токсинов (например, ФОС, карбаматов), что позволяет исключить их возможность и установить воздействие пиретринов.

Витамин D (холекальциферол)

Показания. Исследование проводится при воздействии веществ, содержащих витамин D₃ (холекальциферол). Наиболее распространенными торговыми марками являются Quintox, Rampage и Ortho-Rat-B-Gone. В приманках содержание холекальциферола обычно составляет 0,075%. Клинические признаки проявляются после латентного периода, составляющего один-два дня, и включают анорексию, ступор, слабость и рвоту.

Получение пробы. Из-за продолжительного периода времени между употреблением и проявлением клинических признаков для интерпретации результатов крайне важно время взятия проб содержимого желудка. Для анализа можно использовать сыворотку или плазму (с добавлением ЭДТА или гепарина). Перед проведением анализа поместите пробу в холод, а если он откладывается более чем на 24 часа, то заморозьте пробу. Значительная гиперкальциемия (> 14 мг/мл; см. гл. 8) является очень важным показателем токсикоза, к тому же такое исследование гораздо проще проводить, чем анализ на холекальциферол или его метаболиты. При посмертной диагностике необходимо исследовать пробы печени и почек на наличие метаболитов витамина D.

Лабораторные исследования. Приманки исследуются на содержание витамина D₃. В содержимом желудка или в рвотных массах могут обнаруживаться малые количества (< 0,01%) холекальциферола. Из-за латентного периода содержимое желудка с токсическим веществом поступает в следующие отделы желудочно-кишечного тракта и желудок опустошается. Хотя в печени и почках содержатся метаболиты витамина D (например, 1,25 дигидроксихолекальциферол), для исследования используется специализированный тест (газожидкостная хроматография для разделения жидких и газообразных смесей, высокоэффективная хроматография для разделения жидких смесей или одновременно два эти исследования), который не является стандартным для диагностических лабораторий. Кальциевые красители для гистопатологического исследования могут также быть эффективными в выявлении почечной или сосудистой кальцификации.

Нормальный уровень содержания. Содержание сывороточного 1,25 дигидроксихолекальциферола менее 30 пг/мл считается в пределах нормы.

Критический уровень содержания. Содержание сывороточного 1,25 дигидроксихолекальциферола более 30 пг/мл указывает на возможный токсикоз, а значения выше 50 пг/мл оказывают токсическое действие.

Артефакты. При повышенной активности парашитовидной железы или при опухолях, сопровождающихся гиперкальциемией (например, лимфосаркома), в сыворотке может содержаться такое же количество кальция, как и при токсикозе, вызванном холекальциферолом (табл. 8.1).

Причины. Предварительный диагноз ставится на основании истории болезни, клинических признаков, гиперкальциемии и азотемии. Другие основные причины, вызывающие гиперкальциемию, описаны в гл. 8.

Цинк

Показания. Исследование проводится при наличии таких признаков, как острая рвота, гематурия, гемоглобинурия, желтуха, почечная недостаточность и недостаточность печени. Обнаружение при рентгенографическом исследовании в желудочно-кишечном тракте непрозрачных для рентгеновских лучей объектов (например, монет) указывает на необходимость проведения дальнейших исследований.

Получение пробы. Для проведения анализа можно использовать либо цельную кровь (с до-

Проконсультируйтесь в лаборатории в отношении более предпочтительных для них проб. Лучше использовать специальные пробирки для веществ, содержащихся в минимальных количествах (Vacutainer, royal blue stopper). Пробы хорошо сохраняются в холоде. Для проведения посмертной диагностики берутся пробы печени и почек.

Лабораторные исследования. Анализ на цинк проводится с помощью спектроскопического анализа методом атомной абсорбции.

Нормальный уровень содержания. В сыворотке менее 2,0 мг/мл. В печени нормальный уровень содержания цинка составляет от 30 до 70 ppm (влажной взвеси).

Критический уровень содержания. При токсикозе содержание цинка в сыворотке может варьировать от 3 до 10 мкг/мл. Концентрации цинка в печени и почках, превышающие 200 ppm (что в шесть — девять раз больше нормальных концентраций), характерны для токсикоза.

Артефакты. Пластиковые шприцы с резиновым колпачком могут содержать цинк и стать причиной загрязнения пробы.

Причины. К наиболее частым случаям относится проглатывание цинксодержащих предметов (например, монет). Необходимо исключить другие причины гемолитической анемии (гл. 3), почечной недостаточности (гл. 7) и рвоты (табл. 17.2, гл. 9). Рентгенография показана собакам с неясными признаками рвоты, при заболеваниях печени или почек и гемолитической анемии. К существенным признакам токсикоза, вызываемого цинком, от-

носятся рвота, данные лабораторных исследований, указывающие на заболевание печени (например, повышение содержания SAP и ALT), азотемия и внутрисосудистый гемолиз (особенно если при рентгенографии в желудке обнаруживаются объекты, имеющие плотность металла).

Литература

- Beasley VR, Dortnan DC, Fikes JD, Diana SG: A Systems Affected Approach to Small Animal Toxicology: Reference Notes for Toxicology VB 320. Copyright 1994 by Val R. Beasley, Urbana, Illinois, University of Illinois, pp. 175–176, 797–799.
- Dorman DC, Beasley, VB: Diagnosis and therapy for cholecalciferol toxicosis. In Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy X: Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp. 148–151.
- DuVall MD, Murphy MJ, Ray AC, et al: Case Studies of second-generation anticoagulant rodenticide toxicities in non-target species. J Vet Diagn Invest 1989; 1:66–76.
- Felice LJ, Murphy MJ: CVT Update: Anticoagulant rodenticides. In Bonagura JD: Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 228–232.
- Hansen SR: Management of adverse reactions to pyrethrin and pyrethroid insecticides. In Bonagura JD: Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 242–245.
- Lipton RA, Klass EM: Human ingestion of a «superwarfarin» rodenticide resulting in a prolonged anticoagulant effect. JAMA 1984; 252:3004–3007.
- Micromedex, Inc: Poisondex. A CD-ROM database for human clinical poisoning. Micromedex, Inc, Englewood, CO. Volume 94., October, 1997.
- Oehme FW: Acetaminophen. In Tilley LP, Smith FK: The 5 Minute Veterinary Consult. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pp. 312–313.
- Oswiler GD: Toxicology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp. 231–251.
- Oswiler GD, Carson TL: Household and Metal Toxicants. In Morgan RV: Handbook of Small Animal Practice. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997, pp. 1271–1278.
- Thrall MA, Grauer GF, Dial SF: Antifreeze poisoning. In Bonagura JD: Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 232–237.

Мониторинг терапевтических доз лекарственных препаратов

- Проведение анализа и специализированные лаборатории
- Артефакты
- Проведение мониторинга терапевтических доз лекарственных препаратов

Взятие проб и условия проведения мониторинга

Стационарное состояние

Ударная доза

Количество проб

Время взятия пробы

- Изменение режима дозирования

- Мониторинг терапевтических доз некоторых препаратов

Аминогликозиды (амикацин, гентамицин)

Бензодиазепины (диазепам, клоразепат)

Бромид

Циклоспорин

Дигоксин

Фенобарбитал и примидон

Прокаинамид

Теofilлин

Гормоны щитовидной железы

Фиксированные режимы дозирования, указанные на этикетках лекарственных препаратов, разработаны с целью поддерживать концентрацию лекарственных препаратов в плазме в пределах терапевтических значений (рис. 18.1).

Необходимо стремиться, чтобы концентрации препаратов в плазме поддерживались выше минимальной эффективной концентрации (C_{min}), что позволит избежать отсутствия терапевтического эффекта при концентрациях препарата ниже максимальной концентрации (C_{max}) и свести до минимума побочные эффекты. Фиксированные режимы дозирования основываются на фармакокинетических исследованиях, проводимых с небольшим количеством проб, взятых у здоровых взрослых животных. Однако эти режимы дозирования обычно назначаются больным животным, у которых абсорбция препарата, распределение, метаболизм и выделение или комбинация этих процессов были нарушены под воздействием физиологических факторов (например, возраста и пола), патологических факторов (приводящих к болезням почек или печени) или фармакологических факторов (например, в результате взаимодействия препаратов). В результате этого концентрация препарата в плазме может быть выше или ниже предполагаемой. В подобных случаях индивидуальный мониторинг и корректировка доз с использованием мониторинга терапевтических доз препаратов может содействовать эффективности и безопасности при-

менения препаратов. К препаратам, для которых была доказана эффективность мониторинга терапевтических доз в ветеринарии, относятся некоторые противосудорожные средства (фенобарбитал, примидон, бромид калия, некоторые бензодиазепины), противомикробные (аминогликозиды гентамицин, амикацин), средства, действующие на сердечную мышцу (дигоксин, прокаинамид и лидокаин), теofilлин, гормоны щитовидной железы (для повышения содержания гормонов щитовидной железы) и, реже, циклоспорин (табл. 18.1).

Показания. Мониторинг терапевтических доз препаратов может быть показан в случае, когда не наблюдается должного эффекта после приема препарата, или имеется риск токсического действия препарата. Данный мониторинг особенно эффективен в таких случаях:

- клинические проявления эффективности лечения нечетко определены или их трудно выявить (например, противосудорожная терапия);

- терапевтические дозы имеют узкие пределы, что указывает на небольшую разницу между эффективными и токсическими концентрациями препарата в плазме (например, дигоксин, теofilлин);

- отмечаются значительные индивидуальные фармакокинетические различия, что не дает возможности предположить концентрацию препарата в плазме (например, фенобарбитал);

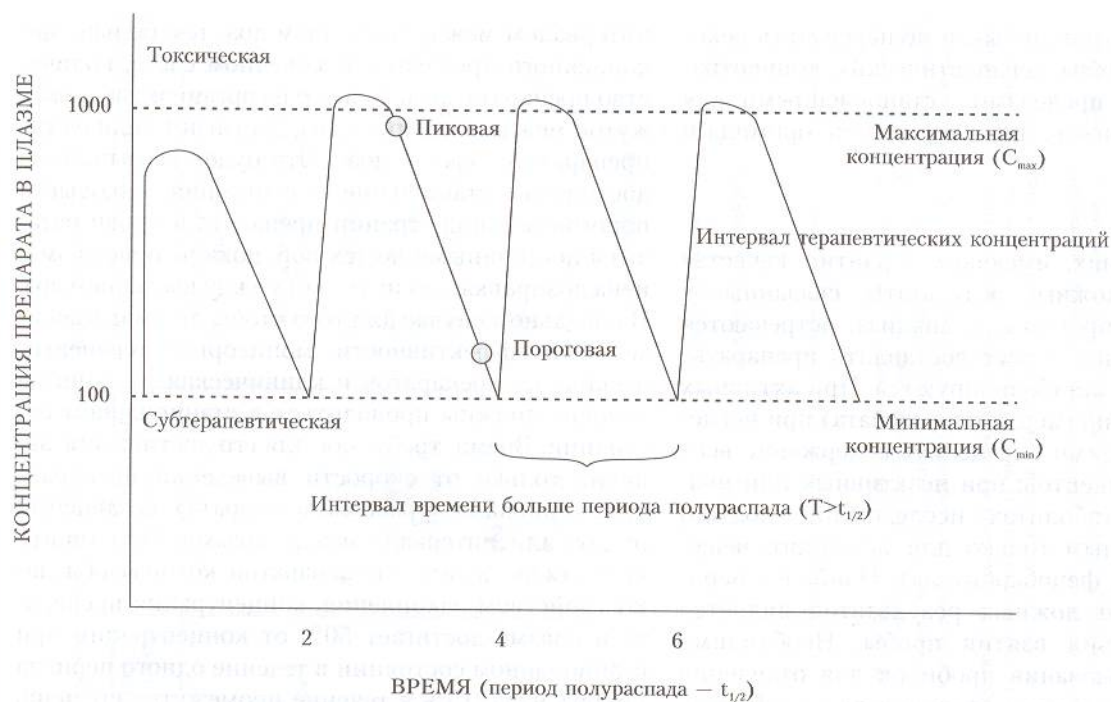


Рис. 18.1. Концентрации лекарственного препарата в плазме.

В результате многократного применения препарата, период полураспада которого короче, чем интервал между принятием дозы. В данном примере доза препарата вводится с интервалом времени, составляющем четыре периода полураспада. Так как большая часть каждой дозы (94%) выводится до приема следующей дозы, то отмечается значительное колебание концентрации препарата в плазме. В один и тот же интервал времени после однократного применения дозы препарата могут отмечаться как токсические, так и субтерапевтические концентрации препарата. При применении таких препаратов необходимо получить пробы с пиковой и пороговой концентрациями препарата.

- при нелинейной фармакокинетике, приводящей к быстрой аккумуляции токсических концентраций (например, фенитоин или у кошек фенobarбитал);

- взаимодействии препаратов, приводящем к усилению токсичности (например, токсичность теофиллина, вызванная энрофлоксацином или токсичность фенobarбитала, вызванная хлорамфениколом или клоразепатом);

- когда заболевание представляет угрозу для жизни и для достижения быстрого эффекта, необходимо вводить большие дозы (например, при эпилепсии, бактериальном сепсисе).

Иногда мониторинг терапевтических доз препаратов проводится для выявления того, что владелец животного не соблюдал дозировку препарата, и это могло стать причиной отсутствия должного эффекта лечения, возникновения побочных реакций или возможной передозировки.

ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ЛАБОРАТОРИИ

Обычно концентрации препарата в плазме определяются методами, использующими специфическое связывание антител к исследуемому препарату. Эти методы с использованием антител просто автоматизировать и обычно они позволяют

быстрее получить результаты, являются более рентабельными по сравнению с методами хроматографии и спектрофотометрии, последний необходим для исследования ограниченного количества препаратов. За исключением анализа на бромид, который всегда должен проводиться методом с использованием хлорида золота (если метод использования ионочувствительных электродов не считается эффективным) для точного определения концентрации большинства препаратов в плазме могут использоваться разнообразные методы исследования.

Мониторинг терапевтических доз препаратов проводится в большинстве ветеринарных колледжей в США и во многих диагностических лабораториях. Однако перечень предлагаемых услуг и методы исследований значительно варьируют среди лабораторий. Перед тем как передавать пробу в лабораторию, необходимо получить информацию о правилах ее получения и транспортировки, а также о гарантиях качества лаборатории. Важно, чтобы каждый используемый метод исследования был адаптирован для определенного вида животного, а также чтобы результаты, полученные в лаборатории, были точными и воспроизводимыми. При отправлении проб в лаборатории, где занимаются исследованием проб, взятых у людей, необ-

необходимо быть внимательным и не перепутать рекомендуемые пределы терапевтических концентраций у людей с пределами, установленными для животных (например, для клоразепата, бромида и прокаидамида).

АРТЕФАКТЫ

В лабораториях, имеющих гарантии качества исследований, ложные результаты, связанные с ошибками при проведении анализа, встречаются редко. Исключение могут составлять препараты, которые быстро метаболизируются. При активных метаболитах (например, у клоразепата) при исследовании необходимо определить содержание всех активных компонентов; при неактивных или низкоактивных метаболитах исследование должно быть специфичным только для исходного вещества (например, фенобарбитала). Наиболее вероятной причиной ложных результатов является нарушение правил взятия пробы. Необходимо избегать использования пробирок для отделения сыворотки, так как силиконовый гель в пробирках может связать и удалить препарат из пробы, что приведет к ложным низким результатам. К другим примерам артефактов, вызванных использованием неподходящих пробирок, относится связывание аминогликозидов в стеклянных пробирках и связывание дигоксина с красными крышками для пробирок. Необходимо стараться не допускать гемолиза проб крови и липемии, но влияние этих процессов на результаты анализа незначительно.

ПРОВЕДЕНИЕ МОНИТОРИНГА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Взятие проб и условия проведения мониторинга

В основном, мониторинг проводится с использованием сыворотки, но большинство методов позволяют определить концентрацию препаратов в плазме. Если пробы необходимо исследовать как можно быстрее, то зачастую не возникает необходимости в специальных способах хранения пробы (например, охлаждение, замораживание). Перед проведением мониторинга терапевтических доз препарата необходимо принять определенное решение относительно следующего: когда необходимо начать мониторинг терапевтических доз; каково должно быть количество проб; время взятия пробы.

Стационарное состояние

После начала лечения повторное введение препарата и регулярное введение эффективных доз может привести к его накоплению в организме. Чем больше период полураспада по сравнению с

интервалом между введением доз, тем больше накопленного препарата. В конечном счете, количество препарата, выведенного из организма в промежутке между введением доз, достигнет количества препарата в каждой дозе. Это будет указывать на достижение стационарного состояния; пиковые и пороговые концентрации препарата в крови остаются постоянными до тех пор, пока не будет изменена дозировка или интервал между введением доз. В идеальном случае для того чтобы достичь максимальной эффективности, мониторинг терапевтических доз препаратов и клиническая реакция на лечение должны проводиться в стационарном состоянии. Время, требуемое для его достижения, зависит только от скорости выведения препарата (т.е. периода полураспада препарата), независимо от доз или интервала между дозами. При многократном введении доз препаратов, которые обладают свойством накопления, концентрация препарата в плазме достигает 50% от концентрации при стационарном состоянии в течение одного периода полураспада, 75% в течение промежутка времени, равного двум периодам полураспада, 87,5% в течение промежутка времени, равного трем периодам полураспада, и так далее (рис. 18.2).

Обычно мониторинг терапевтических доз не проводится, пока после начала лечения не пройдет промежуток времени, составляющий три-пять периодов полураспада. Например, мониторинг терапевтических доз фенобарбитала, у которого период полураспада составляет 72 часа, необходимо начинать примерно через 15 дней после начала курса лечения. При изменении какого-либо параметра установленного режима введения препарата необходимо повторно выждать такой же интервал времени (пять периодов полураспада), до достижения концентраций стационарного состояния. Время, необходимое для достижения стационарного состояния, а также другая информация относительно фармакокинетики и дозировок представлены в табл. 18.1. Для препаратов с очень коротким периодом полураспада по сравнению с интервалом между введением доз (например, для гентамицина время полураспада $t_{1/2} = 0,9-1,3$ часа, а интервал между введением доз составляет 12-24 часа) стационарное состояние не возникает, так как при повторном введении не происходит накопления препарата. Для таких препаратов мониторинг терапевтических доз можно начинать сразу после приема первой дозы.

Ударная доза

Когда клиническое состояние пациента требует скорейшего достижения терапевтических концентраций препарата (например, припадок у животного, проходящего лечение бромидом), концентрация препарата в плазме, соответствующая стационарному состоянию, достигается за короткий период времени.

Данные мониторинга терапевтических доз препаратов при проведении его на нормальных, здоровых мелких домашних животных

Препарат	Стандартная дозировка	Интервал (ч)	Пределы терапевтических концентраций*	Период полураспада	Время возврата в стационарное состояние	Пиковая концентрация в пробе	Пороговая концентрация в пробе
Ампицилин (собаки)	7—20 мг/кг	12—24	2—25 мкг/мл ¹	1—2 ч	< 1 дня	1 ч (только пластик)	2 периода полураспада (3—6 ч) ² перед следующей дозой
Аспирин (кошки)	10 мг/кг	8—12	50—100 мкг/мл	8 ч	40 ч	2—4 ч	
Бензодиазепины (кошки)	10 мг/кг	72	50—100 мкг/мл	38 ч	8 дней		перед следующей дозой ²
Бромид	1—2 мг/кг		100—200 нг/мл	< 8 ч	1 день	2—5 ч	перед следующей дозой
Циклоспорин	15—20 мг/кг	12—24	1,0—3,5 мкг/мл	24 ч	2—3 ⁴ месяца		перед следующей дозой
	Высокая: 6,0—8,5 мг/кг Умеренная: 3,5—5,5 мг/кг Низкая: 0,75—3,0 мг/кг	12	Пороговая выше 400—600 нг/мл ⁵	5,6 ч	< 1 дня ⁵	2—4 ч	
Дигоксин (собаки)	0,011 мг/кг	12	0,9—3,0 нг/мл	31,3 ч	7 дней	Токсичность: 2—5 ⁶ ч (только стекло)	Эффективность: перед следующей дозой
Гентамицин (кошки)	0,008 мг/кг	12—24	0,9—2,0 нг/мл	33,5 ч	7 дней		2 периода полураспада (3—6 ч)
Фенобарбитал (собаки)	2—8 мг/кг	12—24	0,5—1,5 мкг/мл ¹	0,9—1,3 ч	< 1 дня	1 ч (только пластик)	перед следующей дозой
Фенобарбитал (кошки)	2 мг/кг	12—24	5,0—8,0 мкг/мл	32—75 ч	14—16 дней	4—5 ч ⁷	
Примидон (собаки)	11—25 мг/кг	12—24	Основа выводится на фенобарбитале	6,1 ч (C)	14—16 дней	4—5 ч ⁷	перед следующей дозой
Проканамид (собаки)	15 мг/кг	12	25—50 мкг/мл ⁸	2,9 ч	< 1 дня (15 ч)	2—4 ч	перед следующей дозой
Теofilлин (собаки)	7—11 мг/кг	8—12	10—20 мкг/мл	5,7 ч	29 ч	1—2 ч ⁹	перед следующей дозой
Гормоны щитовидной железы T ₃ , T ₄	4 мг/кг T ₃ : 4—6 мкг/кг (C) 4,4 мкг/кг (K) T ₄ : 20 мкг/кг (C) 50—100 мкг/кг (K)	12—24 12—24 12—24 12—24 12—24	10—20 мкг/мл 10—20 мкг/мл 0,8—1,5 нг/мл (C) ¹⁰ 0,8—1,5 нг/мл (C) ¹⁰ 1,5—3,5 мкг/мл (C) ¹¹ 1,5—5,0 мкг/мл (K) ¹¹	7,9 ч 5—6 ч (C) 12—15 ч (C)	40 ч < 24 ч ¹² 48—72 ч ¹²	4—5 ч	перед следующей дозой

* Пределы терапевтических концентраций берутся такие же, как и в медицине, за исключением случаев, когда имеются сведения о других результатах. Обратите внимание на то, что пределы концентраций могут также варьировать в зависимости от лаборатории, а особенно от оборудования, используемого для определения содержания интересующего препарата. Значения, приведенные в этой таблице, могут быть заменены, если для используемого оборудования были установлены соответствующие значения. Так как необходимый объем пробы и методы проведения анализа варьируют, то перед получением пробы необходимо связаться с конкретной лабораторией и уточнить, каков должен быть объем пробы, какие пробирки надо использовать, надо ли держать пробу в холоде, и другие особенности, а также «нормальные» пределы концентраций.

K — кошки; C — собаки.

¹ «Ударная» пиковая концентрация для аминогликозидов зависит от микроорганизма, вызвавшего инфекционный процесс и особенно от минимальной подавляющей концентрации (МПК) инфекционного микроорганизма. Ударная пиковая концентрация должна в 4—10 раз превышать МПК. Пороговая концентрация должна быть равна или ниже рекомендованной для того, чтобы свести токсическое действие до минимума.

² При очень коротком периоде полураспада препарата в пробе, содержащей пороговую концентрацию, он может вообще не обнаруживаться. Возьмите пробу, содержащую пиковую и пороговую концентрации с интервалом времени, равным одному или двум предполагаемым периодам полураспада препарата.

³ 600 нг/мл составляет у людей. При анализе необходимо определить содержание всех бензодиазепинов (исходных и активных метаболитов), относящихся к интервалу между дозировками.

⁴ После введения ударной дозы берется одна проба и еще одна через три-четыре недели или через три-четыре недели во время лечения, если ударную дозу рекомендовано ввести после того, как лечение начато.

⁵ Для людей; для собак данные отсутствуют.

⁶ Из-за короткого периода полураспада рекомендуется брать пробу как при пиковой, так и при пороговой концентрации, чтобы контролировать возникновение приступов, то рекомендуется брать пробы при пиковой и при пороговой концентрациях.

⁷ Если трудно контролировать возникновение приступов, то рекомендуется брать пробы при пиковой и при пороговой концентрациях.

⁸ По Parikh MG, Davis CA: Procainamide in the dog: Antidiarrhetic plasma concentrations after intravenous administration. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1986; 9:359—369.

⁹ Для медленно выводившихся препаратов одной пробы может быть достаточно.

¹⁰ Значения пределов содержания гормонов щитовидной железы отражают результаты радиоиммунного анализа. В каждой лаборатории эти значения скорее всего отличаются. Проконсультируйтесь в лаборатории или, если вы проводите анализ в клинике, самостоятельно установите пределы нормальных значений. Значения нормальных и патологических концентраций значительно совпадают, независимо от лаборатории, поэтому интерпретация результатов должна базироваться на клинических признаках.

¹¹ У кошек, которые проходят лечение гипотиреоза, мониторинг можно проводить в любое время.

¹² Мониторинг не должен проводиться до тех пор, пока организму не будет дана возможность физиологически адаптироваться к лечению (через четыре—шесть недель после начала лечения).

арному состоянию, может быть достигнута быстрее однократным введением критической дозы и далее рекомендуемых поддерживающих доз (рис. 18.2). Размер критических доз основывается на объеме ткани, растворяющей препарат, и, для препаратов, не вводящихся внутривенно, на биологической доступности препарата. Несмотря на тот факт, что концентрация препарата в плазме, соответствующая стационарному состоянию, достигается введением ударной дозы, однако при этом она не стабилизируется, а может повышаться или понижаться, если поддерживающая доза соответственно больше или меньше количества препарата, выводящегося в течение каждого интервала между введением доз. Особенно для бромида мониторинг терапевтических доз необходимо начинать в течение одного-трех дней после введения ударной дозы, чтобы убедиться в том, что необходимые концентрации (предполагаемые при стационарном состоянии) были достигнуты, а также повторно через один период полураспада препарата (т.е. три-четыре недели), чтобы знать, что поддерживающая доза обеспечивает ту концентрацию препарата в плазме, которая была достигнута при введении ударной дозы. Хотя применение ударной дозы сокращает время, необходимое для достижения максимального эффекта (избегая затрат времени на медленное накопление препарата до стационарного состояния), значительно возрастает вероятность возникновения побочных эффектов. Таким образом, не рекомендуется вводить ударные дозы препаратов, имеющих узкие пределы терапевтических доз и применение которых может повлечь за собой нежелательные побочные эффекты (например, дигоксин).

Количество проб

Взаимосвязь между периодом полураспада препарата и интервалом между введением доз, так же как и желание провести мониторинг, определяют количество необходимых проб. Если интервал между введением доз длиннее, чем период полураспада препарата (например, у диазепама, большинства антибиотиков), то концентрация препарата в плазме сильно колеблется на протяжении каждого интервала между введением доз (рис. 18.1). Исходя из того, что результаты мониторинга должны быть как эффективными, так и надежными, необходимо брать две пробы для определения пиковой и пороговой концентраций. Для препаратов с длительным по сравнению с интервалом между введением доз периодом полураспада концентрация препарата на протяжении каждого интервала между введением доз особенно не изменяется, и обычно единичная проба отражает концентрацию препарата в плазме на протяжении всего интервала между введением доз.

Время взятия пробы

Время взятия единичной пробы зависит от схемы проведения мониторинга терапевтических доз. Если эффективность имеет большое значение и если показано взятие только одной пробы, рекомендуется определить пороговые концентрации, так как они последовательно могут быть сопоставлены с результатами последующего мониторинга терапевтических доз. Пороговая концентрация легко определяется при получении пробы сразу перед введением следующей дозы. В идеальном случае, она не должна быть ниже рекомендованной C_{min} . Для исследования на токсичность необходимо получить пробу при пиковой концентрации препарата. Время взятия проб для определения пиковых концентраций сложнее определить, так как эти пробы должны быть взяты тогда, когда произойдет полная абсорбция и распространение препарата. Особенно варьирует абсорбция препаратов при оральном введении и на нее влияет наличие пищевых масс (в основном, показано принимать препараты на голодный желудок). Как правило, пиковые концентрации в плазме отмечаются через два — четыре часа после орального введения, хотя для препаратов, которые медленно абсорбируются, они наступают через более длительный интервал времени (например, через пять часов для фенobarбитала). При внутримышечном и подкожном введении препарата абсорбция происходит быстрее (30–60 минут). При внутривенном введении препарата понятия абсорбции не существует, но распространение препарата может происходить в течение одного-двух часов. Таким образом, пиковые концентрации, в основном, определяются через один-два часа после парентерального введения препарата. Пробы для определения пиковой и пороговой концентраций обычно берутся в течение одного и того же интервала между введением доз.

ИЗМЕНЕНИЕ РЕЖИМА ДОЗИРОВКИ

Для проведения точной корректировки режима дозировки необходимо создание графика фармакокинетики и подсчет фармакокинетических параметров, таких как значения клиренса и степень распространения. Если возникает необходимость в таком детальном анализе, необходимо проконсультироваться у специалиста по клинической фармакологии. В случаях, когда нет необходимости в столь точной корректировке дозировки, можно воспользоваться относительно простым методом прямой пропорциональности дозы и концентрации препарата в плазме. Например, при увеличении дозы в два раза, концентрация препарата в плазме также удвоится. И наоборот, при введении половины дозы концентрация препарата в плазме также будет на половину ниже. Ниже представлена формула, объясняющая взаимосвязь данных:

$$\frac{\text{Старая доза} \times \text{Требуемая концентрация препарата в плазме}}{\text{Измеренная концентрация препарата в плазме}}$$

Используя границы терапевтических концентраций, перечисленные в табл. 18.1, и концентрации препарата в плазме, полученные при мониторинге терапевтических доз, можно подсчитать новую подкорректированную дозу, которая позволит достичь желаемых концентраций препарата в плазме. Например, если после введения собаке дигоксина в дозе 0,011 мг/кг, измеряемая концентрация препарата в плазме составляет 0,5 нг/мл, и принимается решение увеличить дозу для достижения необходимой концентрации препарата в плазме, составляющей 1,5 нг/мл, то новая доза может быть определена следующим образом:

$$\text{Новая доза} = \frac{0,011 \text{ мг/кг} \times 1,5 \text{ нг/мл}}{0,5 \text{ нг/мл}} = 0,033 \text{ мг/кг.}$$

Повышение дозы препаратов с коротким периодом полураспада может привести к таким концентрациям препарата в плазме, которые на протяжении одного и того же интервала между введением доз будут одновременно слишком высокие и слишком низкие. При изменении дозы по отношению к интервалу времени необходимо учитывать, насколько удобно это будет владельцу животного, а также желательные колебания концентраций препарата в плазме на протяжении интервала между введением доз. Также пропорционально может быть изменен интервал между введением доз, хотя подсчет периода полураспада позволяет использовать более точный метод, на котором могут основываться изменения интервала между введением доз. Для подсчета периода полураспада препарата можно использовать следующую формулу: $t_{1/2} = 0,693/\text{kel}$, где kel является отклонением линии, проведенной между двумя точками мониторинга терапевтических доз (пиковой или C_1, t_1 и пороговой C_2, t_2): $\text{kel} = \ln [C_1/C_2]/(t_2 - t_1)$. Необходимо использовать натуральный $\log (\ln)$, так как выведение препарата соответствует первому порядку. Для помощи в определении режима дозирования можно проконсультироваться со специалистом по клинической фармакологии.

Изменение режима дозирования никогда не должно основываться только на концентрациях препарата в плазме и их взаимосвязи с пределами терапевтических концентраций. Пределы последних, определенные по результатам мониторинга терапевтических доз, не являются тем же, что и «нормальные» концентрации, определенные при клинических лабораторных исследованиях. Пределы терапевтических концентраций отражают C_{\min} и C_{\max} , применение которых у большинства (95%)

животных дает эффективные результаты. Однако у некоторых животных положительный эффект достигается при использовании доз, выходящих за пределы терапевтических концентраций (ниже C_{\min} или выше C_{\max}), тогда как у других пациентов применение терапевтических доз может оказать токсическое действие. При корректировке доз всегда необходимо учитывать их влияние на клиническое состояние пациента. Это имеет особенно важное значение при использовании препаратов, у которых пределы терапевтических и токсических концентраций в плазме накладываются (например, дигоксин, гормоны щитовидной железы). После изменения дозировки необходимо продолжать мониторинг терапевтических доз, чтобы удостовериться, что желаемые концентрации препарата в плазме были достигнуты.

Если концентрации препарата в плазме находятся в пределах рекомендуемых терапевтических концентраций, а эффективность лечения низкая, рекомендуется провести минимальную «ступенчатую» корректировку дозы. Размер каждого увеличения дозы зависит от пределов терапевтических концентраций и безопасности препарата. При недостаточной эффективности лечения дозы увеличиваются пропорционально желаемому повышению концентраций препарата в плазме до тех пор, пока либо будет достигнут желаемый эффект, либо максимальный предел терапевтических концентраций, и дальнейшее увеличение дозы будет сопряжено с риском возникновения побочных эффектов. Например, необходимо увеличить дозу фенobarбитала (пределы терапевтических концентраций = 15–40 мкг/мл) на 5 мкг/мл, а бромид (пределы терапевтических концентраций = 1,0–3,0 мг/мл) на 0,5 мг/мл. Для достижения такого увеличения размер дозы каждого препарата увеличивается примерно на 25%. Аналогично этому, при значениях концентраций препарата в плазме, близких к максимальным значениям пределов, что может привести к токсическому действию препаратов, для достижения минимальной эффективной концентрации, позволяющей контролировать клинические признаки при отсутствии токсических эффектов (например, при противосудорожной терапии), проводится ступенчатое снижение концентраций.

МОНИТОРИНГ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ

Аминогликозиды (амикацин, гентамицин)

Показания. Мониторинг аминогликозидов проводится при угрожающих жизни, тяжелых или хронических инфекциях, вызванных чувствительными к препарату бактериями.

Получение пробы. В основном, определяются как C_{\max} (для подтверждения эффективности), так

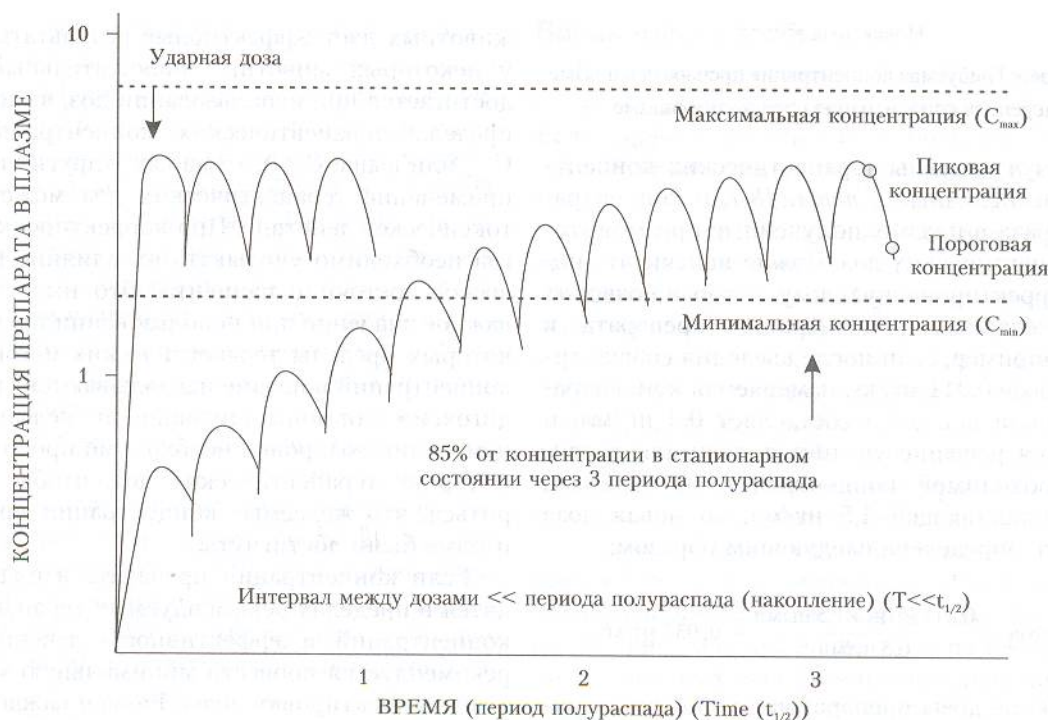


Рис. 18.2. Концентрации препарата в плазме после многократного введения препарата.

Период полураспада препарата короче интервала между введением доз. В этом примере доза вводится примерно дважды в течение каждого периода полураспада. Так как за интервал между введением доз выводится лишь малое количество препарата, содержащегося в каждой дозе, концентрации препарата накапливаются при введении каждой последующей дозы до того, пока не достигается стационарное состояние. Во время интервала после введения одной дозы отмечается небольшое колебание концентрации, и для проведения мониторинга можно получить единственную пробу. Для того чтобы терапевтический эффект наступил быстро, можно ввести ударную дозу. Однако равновесие стационарного состояния все еще будет отмечаться, и концентрации препаратов в плазме могут повышаться или понижаться, если поддерживаемая доза не позволяет поддерживать такую концентрацию, которая была достигнута при введении ударной дозы.

и C_{min} (для подтверждения безопасности). Рекомендуются, чтобы интервал между введением доз составлял 24 часа. В идеальном случае, C_{max} должна быть в 8–10 раз выше минимальной подавляющей концентрации препарата (основанной на результатах посева культуры и чувствительности). C_{min} должна быть менее 2 мкг/мл. Так как период полураспада аминогликозидов короткий (один-три часа), то для определения пороговой концентрации проба не должна быть получена прямо перед введением следующей дозы, поскольку существует малая вероятность того, что в такой пробе будут содержаться определяемые концентрации препарата. Лучше брать пробу на пороговые концентрации через четыре–шесть часов после пиковой концентрации.

Артефакты. Аминогликозиды связываются со стеклом. Пробы, взятые для проведения мониторинга терапевтических доз, не должны содержаться в стеклянных пробирках, они немедленно помещаются в пластиковые пробирки.

Изменение дозировки. Дозы могут быть пропорционально увеличены или уменьшены с уче-

том C_{max} . Необходимо удлинить интервалы при возрастании периода полураспада препарата, если C_{min} превышает рекомендуемую пороговую концентрацию (табл. 18.1).

Бензодиазепины (диазепам, клоразепат)

Показания. Мониторинг проводится у любого пациента, получающего препарат с целью контроля над длительными припадками для того, чтобы убедиться, что концентрация препарата в плазме не упала ниже C_{min} . Диазепам обычно применяется для лечения кошек, а клоразепат — для лечения собак. Так как оба препарата метаболизируются с образованием активных метаболитов, необходим мониторинг содержания как исходного вещества, так и его метаболитов.

Получение пробы. У бензодиазепинов период полураспада короткий, и в течение 8- или 12-часового интервала между введением доз концентрация препарата в плазме значительно колеблется. Рекомендуется взятие двух проб (табл. 18.1).

Изменение дозировки. Необходимо уменьшить интервал между введением доз, если на протяже-

нии интервала отмечается значительное колебание концентраций препарата в плазме. Доза должна изменяться пропорционально в соответствии с концентрациями препарата в плазме. Доза и интервал могут изменяться одновременно.

Бромид

Показания. Мониторинг проводится у любого пациента с эпилепсией, получающего препарат. Независимо от используемой соли бромид является определяемым активным ингредиентом.

Получение пробы. Период полураспада бромида по сравнению с интервалом между введением доз очень длинный, поэтому для мониторинга терапевтических доз рекомендуется брать одну пробу. Рекомендуется определять пороговые концентрации, хотя пробу можно брать в любой момент интервала между введением доз. Необходимо определять первоначальные концентрации и с интервалом в шесть месяцев, а также каждый раз, когда у животного случается припадок.

Артефакты. Для мониторинга содержания бромида в сыворотке эффективным считается единственный метод с использованием хлорида золота. До тех пор пока метод с использованием иончувствительных электродов не будет эффективен для исследования сыворотки, такие методы не должны использоваться для анализа содержания бромида. Присутствие бромида может искусственно повысить концентрации хлоридов.

Циклоспорин

Показания. Мониторинг проводится у пациентов, которым осуществляется трансплантация органов, или при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Этот препарат активно не применялся для лечения собак или кошек и может вызвать токсикоз. Однако у животных не отмечались токсические концентрации.

Получение пробы. Период полураспада препарата достаточно короткий, поэтому в идеальном случае необходимо получить пробы для определения как пиковой, так и пороговой концентраций (табл. 18.1). Если берется одна проба, то рекомендуется установить пороговую концентрацию.

Изменение дозировки. В идеальном случае при необходимости нужно одновременно изменять дозу и интервал. При взятии одной пробы необходимо пропорционально изменять дозу.

Дигоксин

Показания. Мониторинг проводится у пациентов с подозрением на токсическое действие дигок-

сина или у животных с неадекватной реакцией на лечение.

Получение пробы. Если важно установить токсическое действие, то берется одна проба для определения пиковой концентрации. Абсорбция и распространение препарата могут варьировать в зависимости от используемого препарата и от особенностей пациента и длиться до восьми часов. Для определения пиковых концентраций рекомендуется брать пробу через три — пять часов (табл. 18.1). Период полураспада дигоксина также варьирует и у некоторых животных может составлять всего 12 часов, тогда как у здоровых животных зафиксирован период полураспада, равный 36 часам. Таким образом, для пациентов с неадекватной реакцией или пациентов, у которых, предположительно, действие дигоксина будет атипичным из-за нарушения функции печени или почек, рекомендуется брать пробы для определения и пиковой, и пороговой концентраций. Если берется одна проба для определения эффективности, необходимо установить пороговую концентрацию. Заболевание сердца может значительно повлиять на действие дигоксина, поэтому следует проводить мониторинг терапевтических доз до и после реакции на введение ударной дозы и лечения, применения диуретиков или одновременно и того и другого, так как существует большая вероятность того, что характер действия препарата изменится, как только он окажет влияние на течение болезни.

Артефакты. Красные крышки пробирок для получения пробы могут связывать препарат, что становится причиной снижения концентраций.

Изменение дозировки. При взятии одной пробы доза дигоксина изменяется пропорционально. При взятии проб на пиковую и пороговую концентрации необходимо определить фармакокинетические параметры (см. выше) для пациента и установить подходящий и удобный для владельца животного интервал между введением доз и новую дозу.

Фенобарбитал и примидон

Показания. Мониторинг проводится у животного, которому назначен любой из этих препаратов для контроля над припадками. Примидон преобразуется в фенобарбитал. Характер действия этих препаратов значительно варьирует среди животных. Оба препарата также вызывают индукцию ферментов, метаболизирующих препарат, что приводит к еще большему разнообразию. В конечном итоге побочные эффекты препаратов (опьяняющее действие, гепатотоксичность) имеют очень большое значение, поэтому необходимо проводить мониторинг пробы на безопасность.

Получение пробы. Период полураспада фенобарбитала может быть достаточно коротким, что требует получения проб для определения пиковой и пороговой концентраций, или достаточно длинным, что позволяет исследовать только пробу на пороговую концентрацию. Рекомендуется исследовать пробы на пиковую и пороговую концентрации в начале лечения и возможность индукции ферментов через три месяца (табл. 18.1). Если у пациента не отмечаются припадки, то достаточно брать одну пробу на пороговую концентрацию каждые шесть месяцев, если присутствуют «прорывные» припадки, то рекомендуется брать пробы на пиковую и пороговую концентрации.

Прокаинамид

Показания. Редко, но мониторинг прокаинамида может проводиться у пациентов с неадекватной реакцией при длительном контроле аритмий. *Примечание:* у людей эффективность применения прокаинамида появляются образованием активных метаболитов, которые у собак образуются в минимальном количестве. Рекомендуемые концентрации определяются на основании содержания как прокаинамида, так и его ацетилированных метаболитов.

Получение пробы. Период полураспада прокаинамида достаточно короткий и риск возникновения побочных эффектов достаточно высок, поэтому необходимо получить пробы для определения пиковой, и пороговой концентраций (табл. 18.1). Для подтверждения эффективности также можно исследовать пробу с пороговой концентрацией.

Теofilлин

Показания. Мониторинг проводится у пациентов, получающих препарат в качестве бронхорасширяющего средства, у которых лечение недостаточно эффективно, или у пациентов с подозрением на проявление побочных реакций на теofilлин.

Получение пробы. Период полураспада теofilлина достаточно короткий, поэтому в идеальном случае берутся две пробы для определения пиковой и пороговой концентраций (табл. 18.1). Для определения эффективности достаточно провести исследование одной пробы на пороговую концентрацию. Для определения безопасности (т. е. на побочные реакции) можно исследовать одну пробу на пиковую концентрацию. У медленно высвобождающихся препаратов абсорбция происходит достаточно долго, поэтому можно ограни-

читься получением одной пробы на пороговую концентрацию.

Изменение дозировки. Дозу теofilлина можно изменять пропорционально. При наличии данных о пиковой и пороговой концентрациях можно изменять интервалы между введением доз.

Гормоны щитовидной железы

Показания. Мониторинг проводится у любого животного, получающего гормоны щитовидной железы (в основном, собаки), или у животных, которым проводится медицинское лечение гипертиреоза (в основном, кошки). Обычно определяется содержание тироксина (так как тироксин или T_3 преимущественно содержится внутри клеток). Гормон большей частью связывается с белками и в результате не обладает фармакологической активностью. Поэтому предпочтительно проводить тест на свободный тироксин T_4 . Наиболее точный метод определения содержания свободного T_4 — равновесный диализ.

Получение пробы. Хотя концентрации гормона могут быстро достигать уровня стационарного состояния, в организме равновесие может установиться не так быстро. Для достижения физиологического равновесия при введении гормонов щитовидной железы может потребоваться от четырех до шести недель, и мониторинг не должен проводиться до тех пор, пока равновесие не будет достигнуто (табл. 18.1). Аналогично этому реакция на введение препаратов для контролирования гипертиреоза может наступить через три-четыре недели.

Проведение исследования. Предпочтительно использовать методы исследования, адаптированные к виду животного.

Изменение дозировки. Дозы должны изменяться пропорционально.

Литература

- Neff-Davis CA: Therapeutic drug monitoring in veterinary medicine. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1988; 18 (6):1287–1307.
- Pippenger CF, Massoud N: Therapeutic drug monitoring. In Benet LZ, et al (eds): Pharmacokinetic Basis for Drug Therapy. New York, Raven Press, 1984, pp. 367–393.
- Price CP: Analytical techniques for therapeutic drug monitoring. Clin Biochem 1984; 17:52–56.
- Therapeutic Drug Monitoring, Clinical Guide. Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Dallas, TX, 1984.
- Wilson RC: Therapeutic drug monitoring. Auburn Vet 1987; 42(3):20–22.

Справочные данные

Эти справочные данные, взятые из литературы по ветеринарии, используются Ветеринарным клиническим центром в Мичиганском государственном университете. *Предпочтительнее использовать данные, специфичные для лабораторий или оборудования, используемого для исследования.* Подробности проведения теста, а также полные названия, приведенные здесь в виде аббревиатур, указаны в соответствующих главах. Данные были получены при исследовании 120 и 40 внешне здоровых собак и кошек соответственно с использованием анализатора «Technicon H-1».

Справочные данные по клеточному составу крови, полученные с использованием гематологического анализатора «Technicon H-1»

	Тест	Единицы	Собаки	Кошки
О Б Щ И Й А Н А Л И З К Р О В И	Лейкоциты	$\times 10^3/\text{мкл}$	6,02—16,02	4,87—20,10
	Эритроциты	$\times 10^6/\text{мкл}$	6,15—8,70	6,12—11,86
	Гемоглобин	г/мл	14,1—20,0	9,0—15,6
	Гематокрит	%	43,3—59,3	29,3—49,8
	Средний объем эритроцитов	жидк.	63,0—77,1	41,9—54,8
		пг	21,1—24,8	12,5—17,6
	Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах	г/мл	29,9—35,6	28,1—32,0
	Среднеклеточная концентрация гемоглобина	$\times 10^3/\text{мкл}$	164—510	26—470*
	Тромбоциты	жидк.	3,9—6,1	4,1—8,3
	Средний объем тромбоцитов**	%	11,9—14,9	14,2—17,6
	Степень распределения эритроцитов**	г/мл	1,49—2,17	1,71—2,41
	Степень распространения гемоглобина**			

* См. другие пределы содержания тромбоцитов, составляющие $230-680 \times 10^3/\text{мкл}$, указанные ниже, которые являются более точными. Эти пределы содержания распространяются на пределы при тромбоцитопении, что возникает из-за неточностей, связанных с использованием автоматических счетчиков тромбоцитов при исследовании стандартной пробы крови кошек.

** При использовании multispecies software 2.0.

Абсолютные значения содержания отдельных видов лейкоцитов

	Тест	Единицы	Собаки	Кошки
В И Д Ы	Нейтрофилы	$\times 10^3/\text{мкл}$	3,23—10,85	2,5—12,5
	Лимфоциты	$\times 10^3/\text{мкл}$	0,53—3,44	1,5—7,0
	Моноциты	$\times 10^3/\text{мкл}$	0,0—0,43	0,0—0,85
Л Е Й	Эозинофилы	$\times 10^3/\text{мкл}$	0,0—1,82	0,0—1,50
	Базофилы	$\times 10^3/\text{мкл}$	0,01—0,54	0
О Ц И Т О В	Крупные неокрашенные клетки*	$\times 10^3/\text{мкл}$	0,26—2,09	варьируют

Справочные данные для собак основаны на подсчете содержания отдельных видов лейкоцитов с использованием автоматического анализатора «Technicon H-1» в пробах крови, взятых у 120 внешне здоровых собак.

Примеч.: Не используйте справочные данные, полученные посредством автоматического анализатора, для интерпретации результатов содержания отдельных видов лейкоцитов, полученных вручную.

* Крупные неокрашенные клетки при автоматическом подсчете отдельных видов лейкоцитов («Technicon H-1»). Данные содержания отдельных видов лейкоцитов для кошек определены вручную и взяты из Jain NC: Schalm's Veterinary Hematology. 4th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1986.

Справочные данные показателей свертываемости

	Тест	Единицы	Собаки	Кошки
С В Е	Тромбоциты*	$\times 10^3/\text{мкл}$	166—575	230—680
	Протромбиновое время	секунды	5,1—7,9	8,4—10,8
Р Т Ы В А Е	Активированное парциальное тромбопластиновое время	секунды	8,6—12,9	13,7—30,2
	Фибриноген	мг/мл	100—245	110—370
М О С Т Б	Продукты разрушения фибрина	мкг/мл	<10	<10

* Тесты на свертываемость проведены с использованием Fibrometer System.

Данные для кошек взяты из Killingsworth C: Screening coagulation tests in the cat. Vet Clin Pathol 1985; 14:19—23.

Тест	Единицы	Собаки	Кошки
Газовый состав артериальной крови			
pH			
P _{CO₂}		7.36–7.44	7.36–7.44
P _{O₂}	мм рт.ст.	36–44	28–32
T _{CO₂}	мм рт.ст.	90–100	90–100
HCO ₃	мЭкв/л	25–27	21–23
Газовый состав венозной крови	мЭкв/л	24–26	20–22
pH			
P _{CO₂}		7.34–7.46	7.33–7.41
P _{O₂}	мм рт.ст.	32–49	34–38
T _{CO₂}	мм рт.ст.	24–48	35–45
HCO ₃	мЭкв/л	21–31	27–31
Альбумин-глобулиновый коэффициент (расчетный)	мЭкв/л	20–29	22–24
Альбумины		0.89–2.68	0.80–1.68
SAP (щелочная фосфатаза)	г/мл	3,2–4,7	3,0–4,6
ALT	ИЕД/л	0–90	4–81
Аммиак (остаточный)	ИЕД/л	10–94	23–109
Амилаза	мкг/мл	25–92	30–100
AST	ИЕД/л	371–1503	531–1660
Желчные кислоты (натощак)	ИЕД/л	10–62	14–41
Желчные кислоты (через два часа)	мкмоль/л	0,0–15,3	0,0–7,6
Билирубин – общий и прямой	мкмоль/л	0,0–20,3	0,0–10,9
Сульфобромфталейн	мг/мл	0,1–0,6	0,1–0,7
Азот мочевины крови		0–5%	0–5%
Кальций	мг/мл	7–32	18–41
Холестерин	мг/мл	9,0–11,9	8,4–11,5
Креатинкиназа	мг/мл	116–317	64–229
Креатинин	ИЕД/л	51–529	91–326
Электролитный состав	мг/мл	0,5–1,4	0,7–2,2
Натрий (Na)			
Калий (K)	мЭкв/л	146–156	153–162
Хлорид (Cl)	мЭкв/л	3,9–5,5	3,6–5,8
T _{CO₂}	мЭкв/л	113–123	119–132
Анионный промежуток	мЭкв/л	16,9–26,9	12,5–24,5
Гаммаглутамилтранспептидаза		9–22	10–27
Глобулин	ИЕД/л	1–6	1–3
Глюкоза	г/мл	1,5–3,5	2,1–4,0
LDH (лактатдегидрогеназа)	мг/мл	53–117	57–131
Липаза	ИЕД/л	42–130	63–193
Липаза	ЕД/л	90–527	
Магний	ед.Сигма–Титца	0,1–1,3	0,1–0,4
Осмолярность сыворотки	мг/мл	1,36–2,09	1,38–2,36
Расчетная			
Определенная	мОсм/кг	302–325	319–371
Осмолярность мочи	мОсм/кг	293–321	290–320
Фосфор	мОсм	200–2000	200–2000
СДГ	мг/мл	1,9–7,9	2,9–8,3
Общий белок	ИЕД/л	5,4–33,3	0,4–10
Триглицериды	г/мл	5,3–7,6	5,5–7,7
Мочевая кислота	мг/мл	10–500	10–500
Железо сыворотки (Abbott)	мг/мл	0–1	0–1
Характеристика железа*	мкг/мл	61–255	34–122
Общее железо	мкг/мл	84–233*	68–215
Связывающая способность железа мочи	мкг/мл	142–393	105–205
Общая связывающая способность железа	мкг/мл	284–572	**
Насыщенность	%	20–59	**

* Harvey JW, French TW, Meyer DJ: Chronic Iron Deficiency Anemia in Dogs. JAANA 1982; 18:946–960.

* Значения точно не установлены.

Переводные коэффициенты для общепотребительных единиц Международной системы единиц

Вещество	Обычные единицы	×	Переводный коэффициент	=	Международные единицы
Альбумины (белки)	г/мл		10		г/л
Аммиак	мкг/мл		0,587		мкмоль/л
Бикарбонат	мЭкв/л		187		ммоль/л
Желчные кислоты	мкг/мл		2,45		мкмоль/л
Билирубин	мг/мл		17,1		мкмоль/л
Кальций	мг/мл		0,25		ммоль/л
Общий CO ₂	мЭкв/л		1		ммоль/л
Pco ₂	мм рт.ст.		0,133		кПа*
Холестерин	мг/мл		0,026		ммоль/л
Хлорид	мЭкв/л		1		ммоль/л
Креатинин	мг/мл		88,4		мкмоль/л
Фолат	нг/мл		2,27		нмоль/л
Глюкоза	мг/мл		0,0555		ммоль/л
Инсулин	мкИЕД/мл		0,0417		мкг/л
Железо	мкг/мл		0,179		мкмоль/л
Магний	мг/мл		0,411		ммоль/л
PO ₂	мм рт.ст.		0,133		кПа*
Фосфат	мг/мл		0,323		ммоль/л
Калий	мЭкв/л		1		ммоль/л
Натрий	мЭкв/л		1		ммоль/л
Азот мочевины	мг/мл		0,357		ммоль/л
Ксилоза	мг/мл		0,067		ммоль/л
Ферменты	Ием/л		0,017		мккат/л**
Амилаза	Ед. Сомоги/мл		1,85		ИЕД/л
ALT	Ед. Кармен/мл		0,48		ИЕД/л
Липаза	Ед. Черри-Крандалла/мл		278		ИЕД/л
Клетки крови	Клетки/мкл		1 000 000		клетки/л***

* кПа — килопаскаль.

** 1 kat, 1 katal (т.е. 1 моль/сек) — единица каталитической активности ферментов, но в большинстве лабораторий она измеряется в международных единицах ИЕД/л или ЕД/л (т.е. 1 мкмоль/мин).

*** Измеряется в 10⁹ клеток/л.

(По Kaneko JJ: Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 3rd ed. New York, Academic Press, 1980, pp. 785—791; Lehmann HP, Henry JB: SI units. Henry JB (ed): Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 17th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, pp. 1428—1450.)

Лабораторные показатели при некоторых заболеваниях

Ниже в алфавитном порядке перечислены некоторые заболевания, при которых результаты лабораторных исследований часто имеют большое значение для постановки диагноза. Цель создания этого приложения — предоставить читателю короткий обзор диагностических признаков. Другие исследования помимо лабораторных (например, рентгенографическое при дирофиляриозе) не указываются, за исключением тех случаев, когда они являются более предпочтительными (например, ультразвуковое исследование на опухоль надпочечников). Это приложение представляет собой всего лишь руководство. Частота обнаружения этих отклонений основывается на субъективном мнении сотрудников. Дополнительную информацию относительно заболевания или отклонений при лабораторных исследованиях, вызванных заболеванием, читатель может получить в соответствующих главах.

Жирный шрифт: наиболее важные или наиболее точные отклонения, обнаруживаемые при лабораторном исследовании; предполагается наличие результатов исследований, которые часто являются основными критериями для постановки диагноза.

Подчеркивание: наиболее часто обнаруживаемые отклонения (возможны в более 50% случаев), но которые не требуются для постановки диагноза.

Наклонный шрифт (курсив): заслуживающие внимание, но редко обнаруживаемые отклонения (вероятны в менее 50% случаев).

БОЛЕЗНЬ

Анемия, потеря крови

Анемия, иммуноопосредованная
(аутоиммунная) гемолитическая

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Аутоиммунная тромбоцитопения

Бластомикоз

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ/РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТОВ

< 6 часов: отсутствие изменений

< 24 часов: гемодилюция

1—2 дня: пререгенеративная анемия

> 4 дней: умеренное или значительное увеличение содержания
корректированных ретикулоцитов и повышение индекса ретикулоцитов

Хроническое течение (у взрослых животных в течение нескольких недель, месяцев, у щенков — нескольких дней, недель): **железодефицитная анемия**

Резко возрастает содержание тромбоцитов

Содержание тромбоцитов понижается при массивном кровотечении

Строго регенеративная анемия (индекс корректированных ретикулоцитов ≥ 3), позитивная реакция Кумбса, либо большое количество сфероцитов, либо аутоагглютинация

Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом ядра влево (собаки)

Тромбоцитопения

См. анемия иммуноопосредованная, аутоиммунная гемолитическая

См. тромбоцитопения иммуноопосредованная, (аутоиммунная)

Обнаружение организма при цитологическом, гистопатологическом исследовании или посеве культуры

	<p>Позитивные титры при исследовании методом иммунодиффузии в агаровом геле, противоточным иммуноэлектрофорезом и в <u>ELISA</u></p> <p><u>Гиперкальциемия</u></p>
Болезнь Аддисона	См. гипoadренокортицизм
Болезнь Лайма	См. боррелиоз
Боррелиоз	Асептический гнойный полиартрит. Наличие IgM-антител или повышение содержания IgG-антител, а также эффективность лечения
Вирус иммунодефицита кошек	Обнаружение антител в сыворотке (обычно ELISA), подтверждение результатов методом иммуноблоттинга
Вирус лейкоза кошек	<p>Анемия, лимфопения, нейтропения</p> <p>Обнаружение вируса методом иммунофлюоресценции (фиксированных мазков крови или костного мозга) или методом ELISA (в цельной крови, сыворотке, слюне, слезной жидкости)</p> <p><u>Анемия, нейтропения, лимфопения</u></p>
Воспаление кишечника (см. также энтеропатия с потерей белка)	<p>Гистопатологическое исследование стенки кишечника</p> <p><u>Пониженное содержание альбуминов и глобулинов</u></p>
Гепатит хронический (собаки)	<p>Гистопатологическое исследование печени, повышение активности ALT и SAP в сыворотке</p> <p><u>Гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, повышение содержания желчных кислот в сыворотке, асцит (с образованием трансудата или модифицированного трансудата)</u></p>
Гепатопатия по причине кортикостероидов (собаки)	<p>История болезни, повышение активности SAP в сыворотке с меньшим повышением активности ALT в сыворотке, гистопатологическое исследование печени</p> <p><u>Нормальное содержание или умеренное повышение содержания желчных кислот в сыворотке</u></p>
Гиперадренокортицизм (синдром Кушинга)	<p>Собаки: повышение активности SAP</p> <p>Тест стимуляции АСТН: спонтанное заболевание. Нормальное или повышенное содержание исходного гидрокортизона, после теста стимуляции АСТН содержание гидрокортизона > 24 мкг/дл (собаки) и > 16 мкг/мл (кошки). <i>Примечание.</i> Тест менее надежен при активных опухолях коры надпочечников</p> <p>Тест стимуляции АСТН: ятрогенное заболевание. Низкое или нормальное содержание исходного гидрокортизона, после теста стимуляции АСТН содержание гидрокортизона < 5 мкг/мл (собаки и кошки)</p> <p>Тест супрессии низкими дозами дексаметазона (собаки): при гипофизозависимом гиперадренокортицизме и при опухолях коры надпочечников содержание гидрокортизона $\geq 1,4$ мкг/мл через восемь часов</p> <p>Тест супрессии низкими дозами дексаметазона (кошки): при гиперадренокортицизме содержание гидрокортизона > 1,4 мкг/мл через четыре, шесть и восемь часов</p> <p>Ультрасонографическое исследование для обнаружения опухоли надпочечников. У собак тест супрессии высокими дозами дексаметазона проводится? только если невозможно осуществить ультрасонографическое исследование</p> <p>Тест супрессии высокими дозами дексаметазона (кошки): при гиперадренокортицизме содержание гидрокортизона составляет >1,4 мкг/мл через четыре, шесть и восемь часов. При подтверждении гиперадренокортицизма супрессия <50% исходно-</p>

	<p>го количества подтверждает диагноз гипопаратиреоидизма</p> <p><u>Нейтрофилия, лимфопения, эозинопения, гиперхолестеринемия, низкий удельный вес мочи (<1.015), позитивные результаты посева культуры мочи, пониженное содержание T_3, T_4 (собаки)</u></p> <p><u>Гипергликемия</u></p>
Гиперпаратиреоз (первичный)	<p><u>Гиперкальциемия (содержание паратиреоидного гормона слишком высокое для гиперкальциемии)</u></p> <p><u>Гипофосфатемия, низкий удельный вес мочи (<1.015)</u></p>
Гипертиреоз (кошки)	<p><u>Содержание свободного T_4 > 4 нг/мл, после теста супрессии T_3 содержание T_4 > 2 мкг/мл (один или оба теста проводятся при подозрении на гипертиреоз, но при нормальных значениях содержания T_4)</u></p> <p><u>Содержание T_4 > 4 мкг/мл; повышены: гематокрит (незначительно), ALT, SAP, AST</u></p> <p><u>Повышенное содержание фосфора</u></p>
Гипоадренокортицизм	<p><u>Тест стимуляции АСТН: низкий или нормальный исходный уровень содержания, содержание гидрокортизона после теста стимуляции АСТН < 5 мкг/мл</u></p> <p><u>Азотемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия, отношение натрий:калий в сыворотке <27:1. Примечание: при других заболеваниях отношение может быть таким же. Нормоцитная, нормохромная анемия</u></p> <p><u>Лимфоцитоз, эозинофилия, гипогликемия, гиперкальциемия</u></p>
Гипопаратиреоз (первичный)	<p><u>Гипокальциемия, низкое или неопределяемое содержание паратиреоидного гормона</u></p> <p><u>Гиперфосфатемия</u></p>
Гипотиреоз	<p><u>См. также табл. 8.11; низкое содержание T_4 (<0,5 мкг/мл), пониженное содержание свободного T_4 (<0,5 нг/мл), повышенное содержание тиреостимулирующего гормона у собак (если под вопросом содержание T_4). Тест стимуляции тиреостимулирующего гормона (если не удастся поставить диагноз с использованием вышеперечисленных тестов: 1° заболевания: после проведения теста стимуляции тиреостимулирующего гормона содержание T_4 ниже нормального исходного уровня содержания T_4 [<1,5 мкг/мл])</u></p> <p><u>Умеренная нормоцитная нормохромная анемия, гиперхолестеринемия</u></p>
Гистоплазмоз	<p><u>Обнаружение микроорганизма при цитологическом, гистопатологическом исследовании или при посеве культуры</u></p> <p><u>Тромбоцитопения</u></p>
Гломерулонефropатия	<p><u>Протеинурия, несмотря на отсутствие гематурии или пиурии, отношение белок:креатинин в моче >1 (обычно >5), гистопатологическое исследование корковой зоны почек</u></p> <p><u>Повышение содержания азота мочевины крови и креатинина, гиперхолестеринемия (при нефротическом синдроме), гипоальбуминемия</u></p> <p><u>Асцит (скопление транссудата)</u></p>
Диабетический кетоацидоз	<p><u>Персистирующая натошак гипергликемия и глюкозурия, кетонурия, метаболический ацидоз (понижение общего содержания CO_2), повышение анионной разницы</u></p> <p><u>Такие же признаки, выделенные подчеркиванием, как для неосложненного сахарного диабета плюс лейкоцитоз, гипокалиемия, гипонатриемия, азотемия, липемия</u></p>

Дирофиляриаз (кошки)	<p>Позитивные результаты теста на антитела к <i>D. immitis</i></p> <p>Позитивные результаты теста на антиген <i>D. immitis</i></p> <p><u>Эозинофилия, базофилия, протеинурия, гиперглобулинемия</u></p>
Дирофиляриаз (собаки)	<p>Позитивные результаты цитологического исследования (тест Кнотта или тест фильтрации) или наличие антигена <i>Dirofilaria immitis</i></p> <p><u>Эозинофилия, базофилия, протеинурия, гиперглобулинемия</u></p>
Диссеминированная интраваскулярная коагуляция	<p>В идеальном случае одновременно три из следующих признаков: удлинение протромбинового времени, удлинение активированного парциального тромбопластинового времени, понижение содержания антитромбина III (если возможно определение его содержания), тромбоцитопения, продукты разрушения фибрина ≥ 10 мкг/мл при разведении 1:5</p> <p><u>Шизоцитоз</u></p>
Инсулинома	<p>Гипогликемия натощак, содержание инсулина в сыворотке в верхних пределах нормы или повышенное (>10 мкЕД/мл) с сопутствующей гипогликемией (<60 мг/мл)</p> <p><u>Повышение абсолютного или исправленного отношения инсулин:глюкоза</u></p>
Инфекционный перитонит кошек	<p>Гистопатологическое исследование пораженных тканей или позитивные результаты иммуноокрашивания тканей (для иммуноокрашивания лучше использовать печень, лимфоузлы желудочно-кишечного тракта)</p> <p><u>Гиперпротеинемия и поликлональная гаммопатия (содержание гамма-глобулина $\geq 32\%$), гипоальбуминемия, пониженный альбумин-глобулиновый коэффициент сыворотки. (Примечание: если альбумин-глобулиновый коэффициент жидкости > 0.81, то это, возможно, позволяет исключить инфекционный перитонит кошек). Асептический пиогранулематозный экссудат с высоким содержанием белка и относительно низким содержанием клеточных структур при выпотной форме, повышение активности AST, анемия</u></p>
Кокцидиодомикоз	<p>Обнаружение микроорганизма при цитологическом, гистопатологическом исследованиях (могут возникнуть трудности с обнаружением микроорганизма) или при посеве культуры (культура представляет опасность)</p> <p><u>Антитела: IgM (метод преципитации в пробирке), IgG (реакция связывания комплемента, иммунодиффузия в агаровом геле)</u></p> <p><u>Гиперкальциемия</u></p>
Коронавирусная инфекция собак	<p>Обнаружение коронавируса в фекалиях (при электронной микроскопии)</p>
Криптококкоз	<p>Обнаружение микроорганизма при цитологическом, гистопатологическом исследованиях или при посеве культуры. Позитивный титр при проведении латекс-агглютинации</p>
Лептоспироз	<p>Азотемия, увеличение титра микроагглютинации в четыре раза в течение двух – четырех недель (убедитесь, что вы проводите тест с соответствующими сероварами)</p> <p><u>Лейкоцитоз, тромбоцитопения, повышение активности SAP, гипербилирубинемия, обнаружение микроорганизма при исследовании в темном поле (на ранних стадиях заболевания)</u></p>
Лимфосаркома	<p>Обнаружение злокачественных лимфоцитов при цитологическом исследовании либо при взятии биопсии лимфатического узла, костного мозга, образования</p> <p><u>Гиперкальциемия, анемия, лейкоцитоз или лейкопения, повышение активности ALT, SAP, азотемия, позитивные результаты теста на вирус лейкемии (кошки)</u></p>

Нарушение внешней секреции поджелудочной железы	Трипсиноподобная иммунореактивность сыворотки < 2 мкг/л (собаки), понижение трипсиноподобной иммунореактивности (кошки)
Недостаточность поджелудочной железы	См. нарушение внешней секреции поджелудочной железы
Некроз печени, острый	Значительное повышение активности ALT и SAP, гистопатологическое исследование печени (некроз) <u>Гипербилирубинемия, гипогликемия</u> <i>Лейкограмма свидетельствует о воспалительном процессе</i>
Несахарный диабет	Гипостенурия (обычно <1.006), недостаточная эффективность модифицированного метода ограничения приема воды. При центральной форме несахарного диабета позитивная реакция на введение ADH <i>Гипернатриемия</i>
Панкреатит острый	Изменения при ультрасонографическом исследовании (собаки) и гистопатологическом (кошки) <u>Лейкоцитоз, повышение содержания печеночных ферментов. Повышение трипсиноподобной иммунореактивности сыворотки у кошек</u> <i>Гипербилирубинемия</i>
Панлейкопения кошек	Нейтропения, обнаружение антигена в фекалиях (у собак тест на парвовирус), выявление вирусных частиц методом электронной микроскопии. Гистопатологическое исследование кишечника
Парвовирусная инфекция (собаки)	Обнаружение вирусного антигена в фекалиях, вирусных частиц методом электронной микроскопии. Гистопатологическое исследование пораженных участков кишечника <u>Нейтропения</u>
Перитонит септический	Цитологическое исследование абдоминальной жидкости (наличие нейтрофилов и фагоцитированных бактерий) или позитивные результаты посева на аэробную и/или анаэробную культуру <u>Нейтрофилия (со сдвигом ядра влево и/или признаками токсикоза или без) или нейтропения. Гипоальбуминемия, ацидемия</u> <i>Гиперкалиемия, фрагменты фекалий в брюшной полости</i>
Печеночный липидоз (кошки)	Гистопатологическое исследование печени, повышение активности SAP <u>Гипербилирубинемия, содержание SAP увеличится больше, чем ALT или AST, повышение содержания желчных кислот в сыворотке (отсутствие необходимости проведения теста при наличии желтушности)</u> <i>Гипергликемия</i>
Пиелонефрит	Позитивные результаты посева мочи, изостенурия или неадекватная концентрация мочи <u>Нейтрофильный лейкоцитоз, низкий удельный вес мочи, пиурия, бактериурия, отклонения при ультрасонографическом исследовании при экскреторной урографии, гистопатологическое исследование почек</u> <i>Азотемия</i>
Пиометра	Нейтрофилия (выше при закрытой пиометре) ± токсикоз, отклонения при ультрасонографическом исследовании <u>Азотемия, гиперглобулинемия, изостенурия, протеинурия</u>

Полиартрит не аутоиммунный	Экссудативная суставная жидкость (может быть проведена биопсия синовиальной жидкости) <u>Нейтрофильный лейкоцитоз</u> <i>Позитивные результаты на антинуклеарные антитела, позитивный тест на ревматоидный фактор, тест на LE-клетки</i>
Портосистемные шунты (врожденные)	Повышенное содержание желчных кислот в сыворотке после приема пищи, позитивные результаты контрастной портографии <u>Гипоальбуминемия, повышенное содержание аммиака в крови, печень крайне малых размеров</u> <i>Гипоглобулинемия, пониженное содержание азота мочевины крови, гипохолестеринемия</i>
Послеродовая тетания	См. эклампсия
Почечная недостаточность острая	Повышение содержания азота мочевины крови и креатинина в сыворотке, гиперфосфатемия, низкое содержание общего CO_2 , изостенурия или неадекватная концентрация мочи <u>Нормальный или повышенный гематокрит, инертный осадок мочи</u> <i>Гиперкалиемия</i>
Почечная недостаточность хроническая	Нерегенеративная анемия, изостенурия или неадекватная концентрация мочи, повышение содержания азота мочевины крови и креатинина <u>Нормальное или повышенное содержание фосфора; гипокалиемия</u> <i>Гипокальциемия или гиперкальциемия</i> См. также гломерулонефropатия
Пятнистая лихорадка Скалистых гор	Позитивный титр IgM-антител, повышающийся титр IgG при выздоровлении, эффективность лечения <u>Умеренная тромбоцитопения; лейкопения (два-четыре дня), далее лейкоцитоз</u>
Ревматоидный артрит	Гистопатологическое исследование синовиальной оболочки, синовиальная жидкость представлена асептическим экссудатом, при хроническом течении наличие отклонений при рентгенографии <u>Позитивный тест на ревматоидный фактор</u> <i>Позитивный титр антинуклеарных антител</i>
Сахарный диабет (без осложнений)	Персистирующая гипергликемия и глюкозурия натощак <u>При диабете I типа содержание инсулина < 10 ЕД/мл, при диабете II типа > 20 ЕД/мл. Повышено содержание SAP, гиперхолестеринемия</u> <i>Протеинурия, бактериурия, пиурия</i>
Септицемия	Разные виды нейтрофилов (особенно дегенеративный сдвиг ядра влево, токсикоз), позитивные результаты посева крови или без них <u>Бактериурия, позитивные результаты посева мочи, пониженное содержание общего CO_2</u>
Синдром Кушинга	См. гипернадренкортицизм
Системная красная волчанка	Позитивный титр антинуклеарных антител и/или позитивные результаты теста на LE-клетки плюс один или несколько следующих признаков: поражения кожи или ротовой полости с соответствующими изменениями при гистопатологическом и иммунологическом исследовании, полиартрит, нефropатия с потерей белка (с соответствующими изменениями при гистопатологическом и иммунологическом исследовании), гемолити-

	ческая анемия с позитивной реакцией Кумбса, тромбоцитопения, миозит или особенно у кошек признаки неврологических нарушений
Скопление мочи в брюшной полости	Азотемия, креатинин абдоминальной жидкости > креатинина сыворотки, жидкость имеет вначале вид чистого транссудата, далее модифицированного, а затем транссудата, далее экссудата <u>Гипонатриемия, гиперкалиемия</u>
Токсическое действие холекальциферола	Гиперкальциемия, гиперфосфатемия, азотемия, гипостенурия
Токсическое действие этиленгликоля	4–24 часа: повышение анионной разницы и осмолярности, ацидемия, наличие этиленгликоля в крови или сыворотке 12–72 часа: азотемия, изостенурия, гистопатологическое исследование почек <u>Наличие кристаллов моногидрата оксалата кальция в моче (14–24 часа), гипокальциемия, гипергликемия</u>
Токсическое действие свинца	Содержание свинца в крови >0,4 ppm
Токсическое действие фосфорорганических соединений	Понижение активности холинэстеразы крови
Токсическое действие родентицидов антикоагулянтных (типа варфарина)	Обнаружение антикоагулянта в крови, удлинение протромбинового (наиболее чувствительно) и активированного парциального тромбопластинового времени без повышения содержания продуктов распада фибрина <u>Тромбоцитопения</u> См. токсическое действие холекальциферола.
Токсическое действие родентицидов (типа витамина D)	См. токсическое действие родентицидов, антикоагулянтных
Токсическое действие варфарина	Позитивные результаты на IgM при исследовании ELISA, повышение содержания IgG при исследовании ELISA, гистопатологическое исследование пораженных тканей
Токсоплазмоз	Тяжелая тромбоцитопения (<20000/мкл), исключение других причин тромбоцитопении <u>Низкий средний объем тромбоцитов</u> <i>Регенеративная анемия (через два-три дня), позитивный тест на аутоантитела к мегакариоцитам и к тромбоцитам (если возможно провести)</i>
Тромбоцитопения иммуноопосредованная (аутоиммунная)	Концентрация триглицеридов в выпоте > концентрации в сыворотке, либо позитивное окрашивание суданом III или масляным красным. О свободных или фагоцитированных каплях жира в выпоте <u>В выпоте преобладают лимфоциты (на ранних стадиях)</u> <u>В выпоте преобладают нейтрофилы (на поздних стадиях)</u>
Хилезный выпот	Гистопатологическое исследование образца, полученного при биопсии печени <u>Гипербилирубинемия, повышение активности ALT и SAP в сыворотке, повышение содержания в сыворотке остаточных количеств желчных кислот и содержания желчных кислот после приема пищи</u> <i>При хроническом течении — гиперглобулинемия</i>
Холангиогепатит (кошки)	Повышение содержания желчных кислот в сыворотке, гистопатологическое исследование печени <u>Повышение активности ALT и SAP, гипоальбуминемия, понижение содержания азота мочевины крови, гипербилирубинемия, асцит (скопление модифицированного транссудата или транссудата)</u> <u>Гипогликемия, гипохолестеринемия</u>
Цирроз печени (собаки)	

Чума (собаки)

Обнаружение вирусных включений при гистопатологическом исследовании

Обнаружение вирусных включений в соскобах с конъюнктивы методом флуоресцирующих антител (5–21 день), повышение содержания IgG у непривитых собак, при неврологической форме обнаружение IgG-антител в спинномозговой жидкости (отношение содержания IgG помогает дифференцировать локальное образование антител от транссудации сывороточных IgG)

Эклампсия

Тяжелая гипокальциемия (<6,5 мг/мл)

Энтеропатия с потерей белка

Гистопатологическое исследование кишечника, пониженное содержание альбуминов в сыворотке

Лимфопения, гипохолестеринемия, пониженное содержание глобулинов (не Базенджи)

Эрлихиоз (*Ehrlichia canis*)

Титр IgG-антител $\geq 1:20$

Острое и хроническое течение: тромбоцитопения

Хроническое течение: костномозговой плазмоцитоз, гиперглобулинемия, не поддающаяся лечению анемия

Панцитопения

Эрлихиоз (*E. ewingii*)

Асептический гнойный артрит, наличие морул в нейтрофилах

Эрлихиоз (*E. platys*)

Титр IgG-антител $\geq 1:20$, тромбоцитопения

Наличие морул в тромбоцитах

Предметный указатель

Примеч.: Номера страниц, напечатанные наклонным шрифтом (курсивом), указывают на отношение к иллюстрациям; номера страниц, за которыми следует буква *m*, указывают на отношение к таблицам.

- 3,5,3'-трийодтиронин (T_3) 176
аутоантитела 179
тест супрессии 179, 180
- АСТН (адренокортикотропный гормон) 182
изменение содержания, причины 182 т
нормальный уровень содержания 182
- АСТН, тест стимуляции 188
артефакты, препараты, влияющие на результаты 188
- Actinomyces viscosus*, характерные особенности 366
- Actinomyces*, в экссудате брюшной полости 244, «Цветные препараты 4А–4С»
в экссудате грудной полости 250, «Цветные препараты 4В–4С»
- ALT (см. алаанинаминотрансфераза)
- Alternaria*, характерные особенности 365, 366
- Amanita phalloides*, источники 382 т
- Aspergillus fumigatus* 336, 360
характерные особенности 365, «Цветной препарат 3D»
- Aspergillus niger*, характерные особенности 365, «Цветной препарат 3D»
- Babesia canis* 57, 338
- Babesia cati* 338
- Bartonella henselae* 341
- Blastomyces dermatitidis* 336, 337
характерные особенности 364, 365
в пробах, полученных при аспирационной биопсии легких 273, 274
- Borellia burgdoferi* 333, 334
- BUN (азот мочевины крови) 148–151
- Campylobacter perfringens*, как инфекционный агент 330
- Candida albicans*, характерные особенности 365
- Capillaria aeropilia*, яйца в пробе фекалий 272, 272
- Clostridium perfringens*, «Цветной препарат 4F»
посев культуры фекалий 208
- Coccidioides immitis*, характерные особенности 363, 364
- Cryptococcus neoformans* 337, 338
характерные особенности 364, 363
в образце, полученном при биопсии носовой полости 266, 266
- Cryptosporidium*, обнаружение в фекалиях 217
- Cytauxzoon felis* 57
характерные особенности 367
- Dermatophilus congolensis*, характерные особенности 366, 366
- Dirofillaria immitis* 347, 348
- DJC (диссеминированная интраваскулярная коагуляция) 98, 99 т
диагностические признаки/исследования 407
- D-ксилоза, тест абсорбции 214
- Ehrlichia ewingii*, характерные особенности 366, 367
- Ehrlichia canis* 57, 61, 342
- Ehrlichia platys* 342, 343
характерные особенности 366, 367
- ELISA (см. твердофазный иммуноферментный анализ)
- Francisella tularensis*. (см. туляремия) 335, 336
- Giardia*, обнаружение в фекалиях 216, 217
- Haemobartonella canis* 56
- Haemobartonella felis* 56, 57, «Цветной препарат 1D»
- Histoplasma capsulatum* 338
характерные особенности 363, 364, «Цветной препарат 3E»
- Leishmania*, характерные особенности 366, 367
- IgA (иммуноглобулин А), недостаточность при гипоглобулинемии 287
- Malassezia* 365, «Цветной препарат 3А»
- Mycobacterium bovis* 366, 367
- Mycobacterium fortuitum* 366, 367
- Mycobacterium lepraemurium*, характерные особенности 366, 367, «Цветной препарат 4D»
- Neorickettsia helminthoeca*, характерные особенности 367
- Neospora caninum* 339
- Nocardia*, характерные особенности 366
- Paragonimus kellicotti*, яйцо в образцах фекалий 272, 272
- Pityrosporum* 365, «Цветной препарат 3А»
- Prototheca*, характерные особенности 365, «Цветной препарат 3В»
- Rhinosporidium seeberi*, характерные особенности 364, «Цветной препарат 6F»
- Rickettsia rickettsii* 343, 344

- Simonsiella*, в образцах, полученных при транстрахеальной аспирации 270, 270
- Sporothrix schenckii*, характерные особенности 364, «Цветной препарат 3F»
- Staphylococcus intermedius*, как инфекционный агент 332, 333
- Toxoplasma gondii* 339–341
характерные особенности 366, 367
- Trypanosomiasis cruzi* 341
- T₃ (см. 3,5,3'-трийодтиронин)
- T₄ (см. тироксин)
- Абдоминальный выпот 240–246
желчный при повреждении желчного пузыря или общего желчного протока 245, 246
кровь в брюшной полости 244, 245
моча в брюшной полости 246
подозрения на наличие абдоминального выпота 241
при панкреатите 246
при повреждении «кистозных» образований 246
транссудат, модифицированный 240, 242
чистый 240, 242
хилезный 244
экссудативный 243, 244
без признаков сепсиса 244
- Адгезии белков, недостаточность у собак 80
- Адгезия белков CD11/CD18, недостаточность у собак 80
- Аддисона болезнь (см. гипoadренокортицизм)
- Адренотропный гормон (АСТН) 182
- Адренотропный гормон гипофиза 182, 183
изменение содержания, причины 182, 182 т, 183, 183
нормальный уровень содержания 182
- Азотемия 148
заболевания, сопровождающиеся азотемией 151 т
методы диагностики 149
преренальная, ренальная и постренальная, характерные особенности 148 т
- Акантоциты 38
- Активированное время свертывания 96, 103
- Активированное парциальное тромбопластиновое время 95, 96
- Аланинаминотрансфераза (ALT) 222–224
нормальный и критический уровень содержания 223, 224
повышение содержания, причины 223, 223 т
методы диагностики 224
препараты, влияющие на содержание 219, 219 т, 223
токсические вещества, влияющие на содержание 385 т
- Алкалоз, респираторный 120 т, 120
- Алкалоиды, лабораторные исследования 386, 387
- Альбумины, в сыворотке 278–281
нормальный уровень содержания 278 т
повышение содержания 278
понижение содержания 279, 279 т, 280
препараты, влияющие на содержание 279
справочные данные 404 т
- Альдегиды, источники 381 т
- Альдостерон, в плазме 191, 192
- Альдостерон, плазменный 191, 192
- Альфа-1 — протеаза в фекалиях, активность ингибитора 211
- Альфа-1 протеаза, активность ингибитора в фекалиях 211
- Амикацин, мониторинг терапевтических доз 397 т, 399, 400
- Амилаза 201, 201 т
справочные данные 404 т
- Амилорея, причины 210
- Аминогликозиды, источники 380 т, 384 т
мониторинг терапевтических доз 399, 400
- Аминопиридин, источники 379 т
- Амитраз, лабораторные исследования 387
- Аммиак 230, 231
нормальный и критический уровень содержания 230
справочные данные 404 т
токсические вещества, влияющие на содержание 230, 231
- Анализаторы, газовый состав крови 117, 118
- Анализаторы, газы крови и электролиты, определение содержания 20–22, 22
в клинике, стоимость исследований 20, 20 т
- Анасарка 254, 256, 257
нарушения, сопровождающиеся анасаркой 257 т
- Анемия, апластическая 383 т
вторичная 58, 59 т
гемолитическая, 53–58 «Цветные препараты 1A–1B»
вещества, вызывающие анемию 222 т
диагностические признаки/исследования 406
иммуноопосредованная (аутоиммунная) 53, 54
возникновение аутоагглютинации 54, «Цветные препараты 1B–1F»
диагностические признаки/исследования кошек 410, «Цветные препараты 1D–1F»
постановка диагноза 53
сопутствующая болезнь «холодного» гематоглобина 55
сопутствующий сфероцитоз 53, 54
тест Кумбса 54
несфероцитарная 58
по причине цинка 57
сопутствующая гипопосфатемия 57
сопутствующая метгемоглобинемия 56
сопутствующая недостаточность пируваткиназы 57
сопутствующая недостаточность фосфофруктокиназы 58
тельца Хайнца 55, 56 «Цветной препарат 2B»
гемотрансфузии при анемиях 62
диагностика 44–46
методы диагностики 45 т
диагностические признаки/исследования 406
железодефицитная 61, 61 т, 62, «Цветной препарат 2A»
заболевания костного мозга, вызывающие анемию 59, 60
кровопотеря 51, 52, «Цветной препарат 2A»
образование ретикулоцитов и эритроцитов 34, 34
макроцито-гипохромная 51
нерегенеративная 44 т, 58–62
методы диагностики 45 т
методы диагностики 45 т, 58
обнаружение 46–50
регенеративная 44 т, 44–46, 46 т, 51–58
токсические вещества, вызывающие анемию 385 т
токсические вещества, вызывающие анемию 385 т
нормоцито-нормохромная 51
слабая 44
типы анемий 44 т
умеренная или тяжелая 44–46
- Анизоцитоз 50
- Анилиновые красители, источники 383 т
- Анионный промежуток 121, 122
подсчет 121
понижение, причины 121, 122
справочные данные 404 т
- Анорексия, заболевания, сопровождающиеся анорексией 234 т
неустановленного генеза 232

- Антибиотики, аминогликозиды, источники 380 т, 38 т
- Антидиуретического гормона тест реакции 145, 146
- Антикоагулянт, этилендиаминтетрауксусная кислота 25, 26
- Антикоагулянтные родентициды, лабораторные исследования 387, 388
- источники 383 т
- Антинуклеарные антитела 288—290
- нормальный уровень содержания 289
- повышение титра, причины 289, 289 т, 290
- препараты, влияющие на содержание 289
- Антитела к ацетилхолиновым рецепторам, мышечные заболевания 323
- Антитело(а), ацетилхолиновый рецептор, при заболевании мышц 323
- антинуклеарные (см. *Антинуклеарные антитела*)
- Антитромбин III 101
- Антифризные жидкости (см. *этиленгликоль*)
- Анурия 146
- методы диагностики 147
- Аплазия, костного мозга 40
- эритроциты 59, 60
- Апластическая анемия 383 т
- Артрит, ревматоидный, диагностические признаки/исследования 412
- Аспартатаминотрансфераза (AST) 224, 225
- справочные данные 404 т
- Аспергиллез 365
- серологические тесты 336, «Цветной препарат 3D»
- Аспирационная биопсия, тонкой иглой (см. *биопсия тонкой иглой*)
- Аспирация, транстрахеальная (см. *транстрахеальная аспирация*)
- Аспирин, лабораторные исследования 388
- мониторинг терапевтических доз 397 т
- Атаксия мозжечковая 314
- признаки, токсические вещества, вызывающие атаксию 335 т
- Атаксия 314
- Атропин, источник 380 т
- Аутоагглютинация, при аутоиммунной гемолитической анемии 54, «Цветные препараты 1B—1F»
- эритроцитов 37, 38
- Ацидоз метаболический 118, 119
- постгипокапнический 122
- причины 119 т
- Ацидоз нормохлоремический, причины 122
- Ацидоз, гиперхлоремический, причины 121, 122
- метаболический 118
- причины 119 т, 121
- нормохлоремический, причины 122
- постгипокапнический 122
- респираторный 119
- причины 119 т
- Ацидоз, метаболический 118, 119
- причины 119 т
- респираторный 119, 119 т, 120
- Ацидоз, постгипокапнический метаболический 122
- Ацидоз, респираторный 119 т, 119, 120
- Ацидоз, сопровождающийся гиперхлоремией, причины 122
- причины 119 т
- Бабезиоз, серологические тесты 338, 339
- Базофилия 77, 78
- Базофилы, справочные данные 16 т
- зернистость 50
- Базофильная зернистость, токсические вещества, вызывающие ее 385 т
- Базофильная лейкопения 85, 86
- Бактериальная микрофлора, нормальная, для кошек и собак 329 т
- Бактериальная(ые) инфекции(я) (см. *специфические инфекции*)
- посев культуры 328—333
- лабораторные исследования 331, 332
- артефакты 332
- показания 328, 328 т, 323 т
- интерпретация результатов 332, 333
- тест на чувствительность 332
- получение образцов 328—331
- транспорт образцов 331
- сепсис 359, 360 т, «Цветные препараты 4B—4C»
- серологические тесты 333—336
- проведение анализа образцов 326—328
- характерные признаки 325, 326
- Бактерии в кишечнике, избыточный рост, диарея 206
- Бактерии, обнаружение, разные области локализации 328 т
- Бактериурия 140, 141
- причины 140, 141 т
- методы диагностики 141
- идентификация бактерий 140 т
- Барбитураты, источники 379 т
- Бартонеллез, серологические тесты 341, 342
- Белок Бенс-Джонса 132
- Белок:креатинин, отношение в моче 134, 135
- Белки, острой фазы
- адгезия, недостаточность 80
- Бенс-Джонса 132
- в плазме, определение 38
- нарушение содержания (см. также специфические нарушения) 278—296
- в сыворотке 278—281
- препараты, влияющие на содержание 278, 279
- нормальный уровень содержания 278, 278 т
- общий, справочные данные 404 т
- в моче, суточное исследование 134
- Бензодиазепины, мониторинг терапевтических доз 397 т, 400, 401
- Бензол, источники 383 т
- Бентиромид 212
- Берманна воронкообразный аппарат 272, 273
- Бесплодие, у сук, методы диагностики 311
- у самцов, методы диагностики 305
- исследование спермы 304—307
- Беспокойство, признаки, токсические вещества, вызывающие беспокойство 379 т
- Билирубин (см. *гипербилирубинемия; желтуха*)
- препараты, влияющие на содержание 220, 222, 222 т
- нормальный уровень содержания 220
- справочные данные 404 т
- общий 220
- токсические вещества, влияющие на содержание 385 т
- Билирубин, кристаллы в моче 143 т
- Билирубинурия 136
- Бинокулярный микроскоп 355—357
- Биопсия аспирационная тонкой иглой, костного мозга 41, 42, 42 т
- носовой полости 266

- предстательной железы 308
легких 273, 273, 274
придатки яичек 308
- Биопсия костного мозга 41, 41 т
аспирация тонкой иглой (см. *аспирационная биопсия тонкой иглой*)
носовой полости 265—267
интерпретация результатов цитологического исследования 266, 266, 267
проведение исследования 265, 265
- Биохимические показатели, справочные данные 404
- Бицитопения 59
- Бластомикоз 364, 365
диагностические признаки/исследования 406
серологические тесты 336, 337
- Бокаловидные клетки, в транстрахеальном аспирате 270
- Болезненность в брюшной полости 234
методы диагностики 233
- Болезнь Лайма (боррелиоз), диагностические признаки/исследования 411
серологические тесты 333, 334
- «Болезнь лососевых рыб» 367
- Болезнь Чагаса (трипаномоз), серологические тесты 341
- Боррелиоз (болезнь Лайма), диагностические признаки/исследования 407
серологические тесты 333, 334
- Ботулизм, источники 380 т
- Брометалин, источники 379 т
- Бромид, мониторинг терапевтических доз 397 т
- Бромсульфоталеина, ретенция 228
повышение процентного содержания,
причины 228
- Бронхоальвеолярный лаваж 270, 271
- Бруцеллез 334, 335
серологические тесты 334
- Брюшная полость, болезненность 234
методы диагностики 233
- Брюшная полость, воспаление, рвота при воспалении 199
анемия 58, 59, 59 т
по отношению к железодефицитной анемии 61 т
вызывающее нейтрофилию 69—72
со сдвигом ядра влево 70
гранулематозное 361, «Цветной препарат 5F»
изменения в лейкограмме 70
пиогранулематозное 361
с преобладанием эозинофилов 362, «Цветные препараты 6А—6В»
с преобладанием лимфоцитов 362, 363
с преобладанием нейтрофилов 359, 360
хроническое 361, 362
цитологическая диагностика 358—361
- Брюшная полость, кровь 244, 245, 245
- Буллезный пемфигоид, критерии диагностики 294 т
- Вагинит 302, 303
- Варфарин, токсическое действие диагностические признаки/исследования 413
- Васкулит, критерии диагностики 294 т
- Венерическая опухоль, трансмиссивная 369
цитологическая диагностика 374
- Вирус иммунодефицита кошек 61
диагностические признаки/исследования 408
инфицирование 78
серологические тесты 345
- Вирус лейкоза кошек 61
диагностические признаки/исследования 408
статистические данные 14
инфицирование 78
серологические тесты 346, 347, 347
цитологическая диагностика 358—361
- Вирусные инфекции 78 (см. также специфические инфекции, например, *парвовирусная инфекция, инфицирование*)
анемия 61
серологические тесты 344—347
исследование образцов 326—328
характерные признаки 325, 326
- Висмут, источники 381 т
- Витамин D₃ (холекальциферол), лабораторные исследования 392
источники 382 т, 384 т
токсическое действие, диагностические признаки
исследования 407
- Витамин B₁₂ 214
- Витамина К антагониста, токсическое действие 100, 101
результаты теста 97, 96, 97
- Влагалище, цитологическое исследование 299, 300
интерпретация результатов 299, 299, 300, 300 т
взятие соскоба 299
неопластические клетки 302, 303
- В-лимфоциты, изменение соотношения содержания 295
- Водород, тест на содержание в выдыхаемом воздухе 215
- Водоросли, сине-зеленые, источники 380 т
- Возраст, влияние на содержание лимфоцитов 76
- Воспаление брюшной полости, наличие рвоты 199
- Вульва, выделения 301—303
геморрагические 301 т, 301, 302
слизистые 303 т, 303
с опухолевыми клетками 302, 303
гнойные/септические 302
с утерровердином 302
- Выдыхаемый воздух, тест на состав, водород 215
- Выпот 235
абдоминальный (см. *виды абдоминального выпота*) 240—246
в двух полостях 251, 251 т
виды, различия 237 т, 238
геморрагический (см. *геморрагический выпот*) 239
лаваж брюшной полости, интерпретация 236, 236 т
методы диагностики 235
мошоночный 257
перикардальный 251, 252
плевральный (см. *виды плеврального выпота*) 246—251
полости тела 240—257
содержание клеток и цитологическое исследование 238
суставной 252, 253, 253 т
характер жидкости 237, 238
хилезный, диагностические признаки/исследования 407
- Вязка, неправильные сроки 301
оптимальные сроки, эстральный цикл 300, 300 т
- Газовый состав артериальной крови 274—276, 275 т
лабораторные исследования 274
методы диагностики 276
справочные данные 404 т
- Газы, кровь (см. *газовый состав крови*)
- Галакторея 303
- Галогенированные углеводороды, источники 384 т
- Гаммаглутамилтранспептидаза 226
справочные данные 404 т
токсические вещества, влияющие на содержание 385 т

- гастрин 202, 203
нормальный уровень содержания 202
- Гастроиннома (синдром Золлингера-Эллисона), рвота при гастриноме 199—201
- Гастрит, рвота при гастрите 199
- Гастроэнтерит, гиперемический/некротический, токсические вещества, вызывающие гастроэнтерит 381
негеморрагический, токсические вещества, вызывающие гастроэнтерит 381 т
- Гематома 374, цитологическая диагностика, «Цветной препарат 5С»
- Гематопоз циклический 79
- Гематурия, причины 139
методы диагностики 137
- Гемоглобин, концентрация 27
справочные данные 16 т
степень распространения 31, 50
- Гемоглобинурия 53
методы диагностики 138
токсические вещества, вызывающие гемоглобинурию 385 т
- Гемолиз 39 т
экстравакулярный 53
интравакулярный 53 (см. *анемия гематологическая*)
- Гемолитическая анемия (аутоиммунная) 53—55
- Гемолитическая анемия, несфероцитарная 58
- Геморрагический выпот 237 т, 239
абдоминальный 244, 244, 245
плевральный 246—248, 248
- Гемосидерин, в аспирате костного мозга 42
- Гемостатические аномалии 88—103
методы лабораторной диагностики 88, 89, 89 т
лабораторные тесты 91—98
локализация 89 т, 89—91, 90
показатели 90 т, 97 т, 98
при заболеваниях (см. также специфические заболевания, например, *диссеминированная интравакулярная коагуляция*) 98—101
проведение тестов 101—103
- Гемостатические показатели, использование 97 т, 98
- Гемоторакс 245, 251
- Гемофилия А, по отношению к болезни фон Виллебранда 100 т
- Гемоцитометр, определение количества клеток 27, 28, 27, 28 т
- Генетические заболевания. (см. также специфические заболевания, например, патология Pelger-Huet 78, 79)
- Гентамицин, мониторинг терапевтических доз 397 т, 399, 400
- Гепатит, хронический, диагностические признаки/исследования 409
- Гепатомегалия 218, 218, 219, 219 т
- Гепатопатия, диагностические признаки/исследования 409
- Гепатоциты 374, «Цветной препарат 5Е»
- Гиалиновые цилиндры, в моче 142
- Гиперадренокортицизм (синдром Кушинга) 126
диагностические признаки/исследования 407, 409
- Гиперальбуминемия, причины 279
- Гиперамилаземия, причины 201 т, 201
- Гипераммониемия, причины 231
- Гипербилирубинемия 220—222, 221
причины 220, 222
- Гипергастринемия, причины 203, 24
- Гипергликемия, причины 165 т, 165—167
у больных диабетом, проходящих лечение инсулином, методы диагностики 168
концентрация инсулина 168
- Гиперглобулинемия, причины 297 т, 284—286
методы диагностики 285, 284—286
моноклональная 284
поликлональная 284
- Гиперкальциемия, причины 110 т, 110—112
методы клинической диагностики, алгоритм 111
вызванная препаратами 108
- Гиперкальциемия, причины 156—159, 156 т
методы диагностики 157
при злокачественных процессах и при гиперпаратиреозе 158, 159
- Гиперкальциемия 156 т, 156—159, 157
- Гиперкортизолемиа, причины 184 т, 184
- Гиперлипаземия, причины 202
- Гиперлипидемия 169, 170
причины 170 т
методы диагностики 171
- Гипермагниемия, причины 162 т, 163
- Гипернатриемия, причины 114 т, 114, 115
- Гиперосмотичность, сыворотки или плазмы, причины 117
- Гиперпаратиреоз, диагностические признаки/исследования 410
- Гиперплазия, костного мозга 40
- Гипертиреоз, диагностические признаки/исследования 410
- Гипертриглицеридемия, причины 172
- Гипертрофия, молочные железы 304
- Гиперфосфатемия, причины 161 т, 161
- Гиперхлоремия, причины 115, 116
- Гиперхолестеринемия, причины 171
- Гипоадренокортицизм 126
анемия при гипоадренокортицизме 59
диагностические признаки/исследования 410
- Гипоальбуминемия, причины 279 т, 279—281
методы диагностики 280
- Гипоамилаземия, причины 201
- Гипогликемия, причины 164, 165, 165 т
методы диагностики 166
нарушение секреции инсулина 167, 168
- Гипоглобулинемия, причины 286, 287
- Гипокалиемия, причины 108 т, 108—110
методы клинической диагностики, алгоритм 109
вызванная препаратами 108
- Гипокальциемия, причины 159 т, 159, 160, 160
- Гипокортизолемиа, причины 184 т, 185, 187
- Гипоксемия, причины 275 т, 275
- Гиполипаземия, причины 202
- Гипомагниемия, причины 162 т, 162, 163
- Гипонатриемия, причины 113 т, 113, 114
- Гипопаратиреоз, диагностические признаки/исследования 410
- Гипоплазия, костного мозга 40
- Гипотиреоз, диагностические признаки/исследования 410
- Гипотриглицеридемия, причины 172
- Гипофосфатемия 161
причины 161 т
- Гипохлоремия, причины 115, 116
- Гипохолестеринемия, причины 171
- Гиппуровая кислота, кристаллы в моче 143 т
- Гистиоцитома 369
цитологическая диагностика 374
- Гистоплазмоз 364
диагностические признаки/исследования 409
серологические тесты 338, «Цветной препарат 3Е»
- Глаза, бактериальная микрофлора 329 т
посев культуры 330
- Гликозиды, сердечные, источники 382 т

Глобулин, справочные данные 404 т
Гломерулонефropатия, диагностические признаки/исследования 409
Глотка, бактериальная микрофлора 329 т
 обследование 267
Глюкоза, кровь 166—167
 артефакты 164
 препараты, влияющие на содержание 164
 нормальный и критический уровень содержания 164
 справочные данные 404 т
 токсические вещества, влияющие на содержание 385 т
Глюкоза, тест абсорбции оральный 213, 214
Глюкозурия 135 т, 135, 136
Гортань, обследование 267
Гранулематозное воспаление, «Цветной препарат 5F» 361
Гранулоциты, влияние кортизона 73 т
Грибковая(ые) инфекция(и) (см. специфические инфекции, например, *кокцидиодомикоз*), посев 333
 цитологическое исследование, «Цветные препараты 3A, 3C—3F, 4E, 6F»
 носовой полости 267
 серологические тесты 336—338, 334—337
 исследование образцов 327, 328
 характерные признаки 325, 326
Грибковые токсины, источники 384 т
Грибы, характерные особенности 363, 363—367
Дексаметазон, изменение содержания лейкоцитов 72, 72 т
Дерматит, критерии диагностики 294 т
Диабетический кетоацидоз, диагностические признаки/исследования 407
Диазепам, мониторинг терапевтических доз 400, 401
Диарея, острая 203, 203 т
 хроническая 203—207
 методы диагностики 205
 при синдроме мальабсорбции 206
 при нарушении пищеварения 204—206
 при энтеропатии с потерей белка 207
 при нарушении в толстом отделе кишечника 204, 204 т
Дигоксин, мониторинг терапевтических доз 397 т, 401
Диета, рвота по причине диеты 198
Дизурия 128
 определение 124
 методы диагностики 129
Дизеритропоз 60
Диоксид углерода, парциальное давление 275, 275 т
 общее содержание в сыворотке, понижение и повышение содержания, причины 121
 при оценке кислотно-щелочного состояния 120—121
Дирофиляриаз собак и кошек, титр антигенов половозрелых форм микрофилярий 347, 348
Дирофиляриаз, постановка диагноза 347, 348
 диагностические признаки/исследования 407
Дирофиляриаз, тест фильтрации 347, 348
Дисконфьюзионный тест, при исследовании на чувствительность 332
Дискоидная волчанка, критерии диагностики 294 т
Диспноэ 258—262
 методы диагностики 261
 причины 259 т
 тесты 260—262
Диссеминированная интраваскулярная коагуляция (DIC) 98, 99 т
 диагностические признаки/исследования 407

Дифф-Квика краситель 354
Диэструс, вагинальные цитологические признаки 300 т
Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), источники 380 т
Доберман-пинчеры, пневмония 80
 болезнь фон Виллебранда 88, 90
Дрожжи, характерные особенности 363, 363—367, «Цветные препараты 3A, 3C—3F, 4E, 6F»
Железо, справочные данные 404 т
 источники 382 т
Железодефицитная анемия 61, 62, 61 т, «Цветной препарат 2A»
Желтуха 39, 53, 220, 221, «Цветные препараты 1A—1B»
Желудочно-кишечный тракт, бактериальная микрофлора 329 т
 посев культуры 328
 наличие крахмала, тест на крахмал 214
 токсические вещества 381 т
Желчные кислоты 228—230
 препараты, влияющие на содержание 229
 повышение или понижение концентрации, причины 229, 230
 справочные данные 404 т
 токсические вещества, влияющие на содержание 385 т
Желчный выпот 237 т, 239
 при повреждении желчного пузыря или общего желчного протока 245, 246
Желчный перитонит, характерные особенности, причины и постановка диагноза 243 т
Жидкости, нарушения аккумуляции в организме (см. специфические нарушения, например, *выпот*) 235—257
Жидкость в брюшной полости, с содержанием азота мочевины крови 151
 концентрация креатинина в жидкости 151, 152
Жидкость(и), исследование 237 т, 237, 238
 получение пробы 235
 методы 235—237
Жир, в фекалиях 208, 209
 нормальный уровень содержания 209
 исследования 209
Жиры, тест абсорбции 212
Заболевания депонирования 79
Заболевания, не относящиеся к желудочно-кишечному тракту, рвота при них 198
Злокачественная опухоль, гиперкальциемия 156—159
Злокачественный выпот 239, 240
 плевральной полости 251
Золлингера-Эллисона синдром (гастронома), рвота 199—201
Избыточный бактериальный рост, тонкий отдел кишечника, диарея 206, 207
Изменение поведения, признаки, токсические вещества, вызывающие изменение поведения 380 т
Иммунитет, клеточный, исследования 295
Иммуноблоттинга, метод на боррелиоз 333, 334
 на токсоплазмоз 339—341
Иммуноглобулин A (IgA), недостаточность при гипоглобулинемии 286, 287
Иммуноглобулин(ы), концентрация 283 т, 282, 283
Иммунодиффузия в агаровом геле 336
 при аспергиллезе 336
 при бластомикозе 336, 337
 при бруцеллезе 334, 335
 при гистоплазмозе 338
 при кокцидиомикозе 337

Иммунофлюоресцентное исследование 293—295
 непрямой метод 295
 позитивные результаты, причины 294 т, 294, 295
 препараты, влияющие на результаты 294
Иммунофлюоресцирующие антитела, метод на бартонеллез 342
 на боррелиоз 333, 334
 на вирус иммунодефицита кошек 345
 на вирус лейкеоза кошек 346, 347
 на инфекционную циклическую тромбоцитопению 342, 343
 на инфекционный перитонит кошек 344, 345
 на пятнистую лихорадку Скалистых гор 343, 344
 на токсоплазмоз 339—341
 на трипаносомоз 341
 на чуму собак 344
 на эрлихиоз, собак 342
 кошек 342
Иммуноциты 76
Иммуноэлектрофорез 282—287
 артефакты 283, 284
 лабораторные исследования 282 т, 282, 283
 недостатки, причины 284
 интерпретация результатов 284 т
Импедантные счетчики 29, 30, 30
Индоцианин зеленый 228
Инклюзионная киста, эпидермальная, цитологическая диагностика 374
Инсектициды, карбаматные лабораторные исследования 390, 391
Инсектициды, карбаматы и фосфорорганические соединения, лабораторные исследования 390—39
 пиретроидные, лабораторные исследования 391—392
Инсулин 167—169
 артефакты и влияние препаратов 167
 лечение гипергликемии у больных диабетом, методы диагностики 168
 нормальный и критический уровень содержания 167
 тест стимуляции секреции инсулина 168, 169
Инсулинома, диагностические признаки/исследования 410
Инфекции, вызываемые простейшими (см. также специфические инфекции, например, *токсоплазмоз*), серологические тесты 338—341
Инфекционный перитонит кошек, диагностические признаки/исследования 408
 серологические тесты 344, 345
Инфекция (см. также специфические инфекции, например, *эрлихиоз*) 325—350
 бактериальные (см. *бактериальные инфекции*)
 вирусная 78
 анемия при вирусной инфекции 61
 серологические тесты 344—347
 вызванные простейшими, серологические тесты 338—341
 вызванные риккетсиями, серологические тесты 341—344
 грибковые, посев культуры 333
 исследование образцов 327, 328
 носовой полости 267
 серологические тесты 336—338, 344, 345
 мочевыводящих путей, персистирующая или рецидивирующая, причины 141 т
 паразитарные, анемия 56, 57, 61
 исследование образцов 327
 характерные признаки 325, 326
 цитологическое исследование образцов 326—328

Ионофоры, источники 382 т
Исследование в клинике, расширенное по отношению к специализированным лабораториям 18, 19
Калий, в сыворотке 107—112
 артефакты 107, 108
 понижение содержания 108 т, 102—110, 109
 препараты, влияющие на содержание 108
 повышение содержания 110 т, 110—112, 111
 нормальный и критический уровень содержания 107
 справочные данные 404 т
 токсические вещества, влияющие на содержание 386 т
 фракционная экскреция с мочой 112
Калий, фракционное выделение с мочей 112
Кальций, кристаллы оксалата в моче 143 т
Кальций, кристаллы фосфата в моче 143 т
Кальций 155—160
 сыворотки, понижение содержания 156—159, 159 т
 концентрации паратиреоидного гормона 158, 159
 нормальный и критический уровень содержания 155, 156
 препараты, вызывающие понижение содержания 159, 159 т, 160
 повышение содержания 156, 156 т, 157, 158
 справочные данные 404 т
 токсические вещества, влияющие на содержание 385 т
Камень(и), в моче 153
Камни, мочевые 153
Кандидоз 365
Карбоксигемоглобин 383 т
Карликовость аляскинских маламутов 58
Карциномы клетки (см. *неоплазия*)
 в образце, взятом при биопсии носовой полости 266, 267
 переходно-клеточная 373
Кахексия, раковая 232—234
Кашель 262
 причины 260 т
Кератоциты 37
Кетоацидоз, диабетический, диагностические признаки/исследования 407
Кетонурия 13
 причины 136
Кёхлера, освещение при микроскопическом исследовании 356
Кислая реакция мочи, причины 132
Кислород, парциальное давление 274, 275, 275 т
Кислота(ы), источники 381 т
Кислотно-щелочное состояние, определение, содержание общей углекислоты 120
Кислотно-щелочные нарушения, почечные и респираторные компенсации 119 т
Киста эпидермальная инклюзионная, цитологическая диагностика 374
 разрыв, образование выпота в брюшной полости 246
 характерные особенности, причины и диагностика 243 т
Кишечные вирусы, серологические тесты 207, 344
Клетка-мишень (кодоцит) 37
Клетки, дифференциация при образовании лейкоцитов, тучных клеток, эритроцитов и тромбоцитов 67, 67
Клетки, морфология в аспирате костного мозга 42
Клетки, определение типа опухолевых клеток 367—369, 368, 369
Клетки, подсчет количества, определение, гемоцитометр 27, 28, 28, 28 т
 в выпоте 238, 239

- Клетки, содержание в аспирате костного мозга 41, 42 т
Клетки, счетчики гематологические, автоанализаторы 29—31
Клеток размеры 362, 363
Клеточный иммунитет, исследования 295
Клеточный состав крови, справочные данные 370 т
Клоразепат, мониторинг терапевтических доз 400, 401
Клостридиальный энтеротоксин, исследование фекалий 208
Кнотта, тест на дирофиляриоз 347, 348
Коагулопатия 383 т
 вызывающая кровотечение из вульвы 268, 268 т
 методы диагностики 96, 97, 97, 97 т
 признаки 90
Коагуляционный каскад, гемостатические тесты 95
 упрощенные 95
Коагуляция, тесты при носовом кровотечении 267
Кобаламин (витамин В₁₂) 214, 215
Кожа, аутоиммунные заболевания, критерии диагностики 294 т
 бактериальная микрофлора 329 т
 посев культур 330
Кокаин, источники 382 т
Кокцидиоидомикоз 363, 364
 диагностические признаки/исследования 404
Колит, рвота при колите 199
Количественный самосчитывающий анализатор 31, 32
Кома, клинические признаки, токсические вещества, вызывающие кому 379 т
Контроль качества при проведении лабораторных исследований 14, 15
Конъюнктив, бактериальная микрофлора 329 т
 посев культуры 328
Коронавирус собак, диагностические признаки/исследования 407
Кортизол, плазменный 183—188
 артефакты, влияющие на концентрацию 184
 понижение содержания 184, 184 т, 185, 187
 препараты, влияющие на содержание 184
 повышение содержания 184 т, 184, 185, 184—187
 нормальный уровень содержания 187
Кортизол, плазменный 183—188
 артефакты, влияющие на концентрацию 184
 понижение содержания 185—188, 187
 препараты, влияющие на содержание 184
 повышение содержания 184 т, 184, 185, 186
 нормальный уровень содержания 184
Кортизол:креатинин, отношение в моче 191
Кортизон, влияние, на гранулоциты 73 т
Кортикостероиды, нейтропения 72, 72 т, 73 т
Костный мозг, аспирация 41—42, 42 т
 биопсия 41, 41 т
 заболевание, анемия 59—60
 исследование 39—41, 40 т, 41 т
 гиперплазия/неоплазия 40
 гипоплазия/аплазия 40
 образование лейкоцитов
 миелодисплазия 40
 миелофиброз 40, 41
 миелоидная гиперплазия 74, 75
 миелоидная гипоплазия 74, 75
 некроз 40, 41
 нейтрофилы 67, 68
 токсические вещества, влияющие на костный мозг 383 т
Кофеин, источники 379 т
Красители, комбинация 354, 355 «Цветной препарат 5B, 5E»
Краситель Райта 354, «Цветной препарат 4A»
Красная волчанка, системная, критерии диагностики 294 т
Крахмал, в фекалиях 209, 210
 тест 214
Креатинин, в сыворотке 151, 152
 несоответствия между азотом мочевины крови и креатинином, причины 150 т
 справочные данные 404 т
 в моче 152
Креатинин, клиренс 152, 153
Креатинкиназа, лабораторные исследования, при мышечном заболевании 321, 322
 справочные данные 404 т
 токсические вещества, влияющие на содержание 385 т
Креаторея, причины 210
Криопреципитация 288
Криптококкоз 364
 диагностические признаки/исследования 407
 серологические тесты 337, 338, «Цветной препарат 4E»
Кристаллурия 142, 143, 143 т
 токсические вещества, вызывающие кристаллурию 340 т
Кристаллы струвитов, в моче 142, 143, 143 т
Кристаллы сульфонамидов, в моче 143 т
Кристаллы, в моче 143 т
Кровеносные сосуды, анализ 98
 механизмы гемостатические 89 т
Крови мазки 32—38
 исследование 34—38
 оценка эритроцитов 36
 морфология эритроцитов 36—38, 37
 определение содержания отдельных видов лейкоцитов 35
 оценка лейкоцитов и их способности к агрегации 35
 морфология лейкоцитов 35, 36, 36 т
 оценка тромбоцитов 34, 101, 102
 морфология тромбоцитов 34, 35
 примеры 34
 приготовление 33
Крови переливание, при анемии 62
Крови посев 328
Крови, паразиты 56, 57, «Цветной препарат 1D»
Кровотечение (см. *нарушение свертываемости крови*)
Кровотечение носовое 262—264, 262 т
 методы диагностики 263
 тесты на коагуляцию 267
Кровотечение, внешнее 51, 52, «Цветной препарат 2A»
 изменение гематокрита у кошек 52
 внутреннее 53
 изменение содержания ретикулоцитов и эритроцитов 46, 46
Кровотечения, время 94, 102, 103
Кровохарканье 262
Кровь, азот мочевины 148—151
 понижение содержания 150
 в абдоминальной жидкости 151
 повышение содержания, причины 150, 150 т
 справочные данные 404 т
Кровь, анализаторы газового состава 117, 118
Кровь, газовый состав, лабораторные исследования 117—120
 артефакты 118

- артериальной 274—276, 275 т
 - лабораторные исследования 274
 - методы диагностики 276
 - справочные данные 404 т
 - нормальный и критический уровень содержания 118, 118 т
 - результаты, лабораторные исследования 117, 118 т
 - препараты, влияющие на содержание 118
 - венозной, справочные данные 404 т
- Кровь, глюкоза 164—167 (см. *глюкоза, кровь*)
- Кровь, группы 62
- Кровь, изменение цвета 39
 - нейтрофилы крови 67, 68
 - скрытая, в фекалиях 211, 212
 - в моче 136—139, 137, 138
- рН, токсические вещества, влияющие на кровь 385 т
- пробы, приготовление 25, 26
- токсические вещества 383 т
- рвота с кровью (кровяная рвота) 199
- Круглоклеточные опухоли 368, 369, 369
- Кумбса, реакция на аутоиммунную гемолитическую анемию 54, 55
- Кустарники тиса, источники 382 т
- Кушинга синдром (гипернадренкортицизм) 126
 - диагностические признаки/исследования 407, 409, 410
- Лабораторные исследования, анализаторы газового состава крови и содержания электролитов, оценка 20—22
 - проведение в клинике, стоимость исследований 20, 20 т
 - расширенные 18, 19
 - по отношению к специализированным лабораториям 17, 18
 - применяемая Международная система единиц 17
 - специфических токсических веществ 379 т, 386 т
 - набор стандартных тестов по отношению к индивидуальному подбору тестов 17
 - контроль качества 14, 15
 - справочные данные 15—17, 16 т
 - экспресс-тесты 17
 - статистика 13, 14
- Лаваж брюшной полости 236, 236 т
- Лаваж, абдоминальный 236, 236 т
 - бронхоальвеолярный 270, 271
 - носовой полости 264, 265
- Лактатдегидрогеназа 227, 228
 - справочные данные 404 т
- Латекс-агглютинации, тест на криптококкоз 337, 338
 - на кишечные вирусы 344
 - на пятнистую лихорадку Скалистых гор 343
 - на токсоплазмоз 339, 340
- Легкие, аспирационная биопсия тонкой иглой 273, 274, 273
- Легкие, заболевания, серологические исследования 274
- Лейкемия мегакариоцитарная 86
- Лейкемия острая гранулоцитарная 85
- Лейкемия острая лимфобластная 84
- Лейкемия острая недифференцированная 87
- Лейкемия хроническая гранулоцитарная 85
- Лейкемия хроническая лимфоцитарная 84
- Лейкемия 80—83
 - острая 84
 - острая гранулоцитарная 85
 - острая лимфобластная 84
 - острая недифференцированная 87
 - алейкозный 82
 - базофильная 85
- типы клеток, красители для цитохимической идентификации 81 т
- хронический 82
- хроническая гранулоцитарная 85
- хроническая лимфоцитарная 84
- классификация 81, 81, 82
- эозинофильная 85
- лейкозный 82
- лейкоцитоз при лейкемии 36
- тучных клеток 86
- мегакариоцитарная 86
- моноцитарная 85
- миеломоноцитарная 85
- клинические признаки 80, 81
- сублейкозный 82
- терминология 82
- Лейкемоидная реакция 70—73, 71 т
- Лейкограмма 66
 - изменения, во время воспаления 70, 70
- Лейкопения и нейтропения при химиотерапии 74
- Лейкопения 70—72, 71 т, 74
 - из-за разрушения миелоидных клеток 74
- Лейкоцит(ы) (см. *белые клетки крови*)
- Лейкоцит, нарушения функции 79, 80
- Лейкоцит, подсчет абсолютных значений содержания отдельных видов лейкоцитов 403
 - токсические вещества, влияющие на содержание 385 т
- Лейкоцитоз (см. также *нейтрофилия*) 69—74
 - при лейкемии 36
 - нейтрофильный, постановка дифференциального диагноза 69
 - прогноз 70—72, 71 т
 - физиологический 73
- Лейкоциты, абсолютное количество по отношению к относительному 66, 67, 66
 - скорректированное 28, 29
 - определение, гемокситометр 27, 28, 28 т, 28
 - справочные данные 16 т
- Лейкоциты, основные понятия 66—69
 - изменения, при лечении дексаметазоном 72 т, 72, 73
 - циркуляция 68, 68 т
 - содержание отдельных видов 35
 - нарушения 66—87
 - опухолевые/пролиферативные (см. также специфические нарушения, например, *лейкоз*) 80—87
 - неопухолевые (см. также специфические нарушения, например, *вирус лейкоза кошек, инфицирование*) 78—80
 - эмиграция, в ткани 68, 69
 - оценка и агрегация в фекалиях 211
 - при вагинальном цитологическом исследовании 299, 300
 - морфология 35, 36
 - выработка 67, 68, 67, 68
- Лейкоциты, циркуляция 68 т, 68
- Лейкоэритробластная реакция 72
- Лейомиомы, вызывающие кровотечения из вульвы 301, 301 т
- Лептоспироз, диагностические признаки/исследования 411
 - серологические тесты 335
- Лептоциты 38
- Лептоциты 38, «Цветной препарат 2А»
- Лимфатические узлы, цитологическое исследование 375 т, 375, 376
- Лимфобласт(ы), по отношению к лимфоцитам 375
- Лимфоидные клетки 375

- Лимфопения 71 т, 71, 76
- Лимфопролиферативная неоплазия. (см. также специфические типы, например, *лимфосаркома*) 83, 84
- Лимфосаркома 83
- цитологическая диагностика 378, 379
 - диагностические признаки/исследования 411
- Лимфоцит(ы), В, изменение соотношения содержания 296
- изменения при лечении дексаметазоном 72 т
 - в образцах, полученных при транстрахеальной аспирации 270
 - функциональная способность *in vitro*, определение 296
 - при воспалении 361, 362
 - реактивные 36, 76
 - справочные данные 16 т
 - Т, изменение соотношения содержания 296
 - по отношению к лимфобластам 375
- Лимфоцитоз 75, 76
- Лимфоциты, подсчет количества, влияние возраста 76
- Липаза 202
- справочные данные 404 т
- Липемия 39
- Липидоз, печеночный, диагностические признаки/исследования 409
- Липома, цитологическая диагностика 373
- Липопротеины, электрофорез 172, 173
- ЛСД (диэтиламид лизергиновой кислоты), источники 380 т
- диагностические признаки/исследования 290, 291, 412
- Лук, источники 383 т
- Лютеинизирующий гормон (ЛГ) 310—312
- Магний, в сыворотке 161—163
- понижение содержания 162 т, 162, 163
 - повышение содержания 162 т, 163
 - нормальный и критический уровень содержания 162
 - справочные данные 404 т
 - токсические вещества, влияющие на содержание 385 т
- Мазки, высушивание на воздухе 354
- крови 32—38 (см. также *крови мазки*)
- Мальабсорбций, синдром без потери белка, диарея 206, 207
- Марихуана, источники 380 т
- Мастит 303, 304
- Мастоцитемия 86
- Международная система единиц
- переводные коэффициенты 405
- Мезенхимные клетки, доброкачественные и злокачественные 368, 368—370
- Метаболический алкалоз 120
- причины 120 т
- Металлы, источники 384 т
- Метальдегид, лабораторные исследования 390
- источники 379 т
- Метастазы 375, 376
- Метгемоглобин 383 т
- токсические вещества, влияющие на содержание 386 т
- Метгемоглобинемия 56
- Метод непрямой иммунофлюоресценции 339
- Метод подсчета 25—32
- автоматические гематологические счетчики клеток 29, 30, 30, 31, 32
 - определения абсолютного значения содержания ядерных эритроцитов 27, 28, 28, 28 т
 - определения скорректированного количества лейкоцитов 28, 29
 - определения концентрации гемоглобина 27
 - определения микрогематокрита 26, 27, 27
 - получения пробы 25—26
- Миастения псевдопаралитическая 323
- Миастения, при нервно-мышечном заболевании 321, 321 т
- признаки, токсические вещества, вызывающие миастению 380 т
- Миелография 320, 321
- Миелодисплазия, костного мозга 40
- Миелодиспластический синдром 87
- Миелоидная линия, созревание, в аспирате костного мозга 42, 42 т
- Миелоидная гиперплазия, костного мозга 74, 75
- Миелоидная гипоплазия, костного мозга 74, 75
- Миелоидные клетки:эритроциты, отношение в аспирате костного мозга 41, 42, 42 т
- Миелома, плазмоклеточная 83, 84
- Миеломоноцитная лейкемия 85
- Миелопролиферативные нарушения 85
- Миелофиброз 59
- костного мозга 40, 41
- Микобактериоз 366, 367
- Микоз грибовидный 84
- Микотоксины, треморогенные, источники 379 т
- Микроагглютинации, реакция на лептоспироз 335
- Микрогематокрит, пробирка для определения 27, 27
- Микрогематокрита, метод определения 26, 27
- Микрогепатия 217, 218, 218
- Микроскоп(ы) 355—357
- очистка и смазывание 356
- Микрофлора, бактериальная, у кошек и собак 329 т
- Мицетома 365
- Молочная кислота, лабораторные исследования, при заболевании мышц 322, 323
- Молочные железы, заболевания 303, 304
- злокачественные опухоли, цитологическая диагностика 372, 373
- Моноцитная лейкемия 85
- Моноцитоз 75
- Моноцитопения 75
- Моноциты, изменения, при лечении дексаметазоном 72 т
- справочные данные 16 т
- Морула *Ehrlichia platys*, в тромбоцитах 35
- Моча в брюшной полости 136
- характерные особенности, причины и диагностика 243 т
 - диагностические признаки/исследования 378
- Моча, анализ 128—143
- показания 128
- Моча, бактерии 140
- билирубин 136
 - цилиндры 142
 - действующие токсические вещества 385 т
 - цвет и мутность 130, 130 т
 - кристаллы 142, 143
 - изменение цвета, возможные причины 130 т
 - фракционная экскреция 152
 - глюкоза 135, 136
 - кетоновые тела 136
 - скрытая кровь 136—139
 - pH 131—132
 - белок 132—134
 - суточное определение 134
 - относительная плотность 131
 - уробилиноген 136
 - лейкоциты 140

- Моча, воскообразные цилиндры 142
- Моча, креатинин 152
- Моча, мутность 130
- Моча, недержание 124
- Моча, относительная плотность 131
- Моча, отношение белок:креатинин 134, 135
- Моча, отношение кортизол:креатинин 191
- Моча, посев культуры 330
- Моча, цвет 130 т, 130
- Моча, цилиндры лейкоцитов 142
- Моча, экскреция калия 112
- натрия 115
- Мочевая кислота, кристаллы в моче 143 т
- Мочевая кислота, справочные данные 404 т
- Мочевая система, заболевания 124—153, (см. подробное описание в специфических нарушениях)
- анализ мочи 128—143
- Мочевыводящие пути, инфекция персистирующая или рецидивирующая, причины 141 т
- Мочевые камни 153
- Мочеполовая система, бактериальная микрофлора 329 т
- Мочеполовая система, бактериальная микрофлора 329 т
- посев культуры 328
- Мочи, недержание 124
- Мочи, суточной белок, определение 134
- Мошоночный выпот 257
- Мышечное заболевание, антитела к ацетилхолиновым рецепторам 323
- исследование на креатинкиназу 322, 323
- электродиагностика 321
- исследование на молочную кислоту 322, 323
- миастения 321 т, 321
- Мышь, источники 381 т
- Набор тестов, стандартный, индивидуальный подбор тестов в сравнении 17
- Наперстянка, источники 381 т
- Нарушение координации, признаки, токсические вещества 380 т
- Нарушение пищеварения, диарея 204—206
- Натрий, в сыворотке 112—115
- артефакты 112
- нормальный и критический уровень содержания 112
- понижение содержания 113 т, 113, 114
- препараты, влияющие на содержание 112
- повышение содержания 114, 114 т, 115
- справочные данные 404 т
- токсические вещества, влияющие на содержание 386 т
- фракционная экскреция с мочой 115
- Натрий, фракционное выделение с мочой 115
- Неврологические расстройства 314—324
- визуализация 320, 321
- исследование спинномозговой жидкости 315—320
- локализация поражений 314, 315
- методы диагностики 314, 315
- миастения 321
- Нейтропения 74
- причины 73 т
- при повреждении миелоидных клеток 74
- Нейтрофил(ы), приобретенная дисфункция 80
- воспаление 359—361
- дегенеративные 360, 361, «Цветные препараты 4А—4В»
- локализация в организме 67, 68
- недегенеративные 361
- справочные данные 16 т
- токсические 35, 36, 36 т, 71 т, 72
- циркуляция 68 т
- Нейтрофилия, кортикостероиды, вызывающие нейтрофилию 72, 72 т, 73 т
- воспаление, вызывающее нейтрофилию 69, 70, 72
- стресс, вызывающий нейтрофилию 72
- Некроз печени, диагностические признаки/исследования 409
- Некроз, костного мозга печени, диагностические признаки/исследования 409
- лимфатических узлов, при лимфосаркоме 375, 376
- в очаге воспаления 361
- Неоплазия (см. также специфические типы, например, *лейкоз*)
- диагностика 367—372
- определение типа клеток 368—370
- первоначальные заключения 367, 368
- критерии злокачественности 370 т, 370—372 «Цветные препараты 6В—6С»
- костного мозга 40
- круглоклеточная 369, 369
- лимфопролиферативная 83
- метастатическая 375, 376
- молочной железы 304
- цитологическая диагностика 372, 373
- носовой полости 265, 266
- параанальных желез 373, «Цветной препарат 6Е»
- печени 374, 375
- тучных клеток 373, 374, «Цветные препараты 6А—6В»
- Неоспороз, серологические тесты 339
- Непрямая иммунофлюоресценция, тест на токсоплазмоз 339, 340
- Нервная система, визуализация 320, 321
- Нервная система, центральная, посев культуры 329, 330
- поражения 314, 315
- воздействующие токсические вещества 379 т, 380 т
- Несахарный диабет, диагностические признаки/исследования 407
- Нестероидные противовоспалительные средства, источники 384 т
- Нефропатия, с гиперкальциемией, приводящая к полиурии-полидипсии 116
- с потерей белка (см. *протеинурия*)
- Никотин, источники 380 т
- Нитритурия 139
- Нитриты, источники 383 т
- Новый метиленовый синий краситель 354, 355
- Носовая полость, бактериальная микрофлора 329 т
- посев культуры 331
- Носовая полость, биопсия 265—266
- интерпретация результатов цитологического исследования 266, 266, 267
- проведение исследования 265
- аспирация тонкой иглой 266
- слизистой 266
- Носовая полость, выделения 262 т, 262—264
- методы диагностики 263
- Носовая полость, грибковая инфекция 267
- Носовая полость, лаваж 264, 265
- Носовая полость, рентгенография 264
- Носовое кровотечение 262—264
- Образование выпота одновременно в двух полостях 251, 251 т
- Обструкция кишечника, рвота 198

- обструкция кишечника, рвота при обструкции 198
- Общий анализ крови 23—25
- гематологические нарушения 24, 25
 - определение 24 т
 - частота возникновения 25
 - величина 26 т
 - интерпретация 25 т
 - у беременных сук и кошек 313
- Общий покров (см. *кожа*)
- Ограничение потребления воды 143—145, 144
- Одышка 258—262
- методы диагностики 261
 - причины 259 т
 - тесты 260—262
- Окрашивание по Граму 355, «Цветной препарат 4С»
- Оксалаты, растения, не содержащие их источники 384 т
- Оксиметрия, пульсовая 276, 277
- в венозной крови 276
- Опорно-двигательный аппарат, посев культуры 330, 331
- Опухоли (см. *неоплазия*; *специфические опухоли*, например, *опухоли тучных клеток*)
- Органы дыхания, бактериальная микрофлора 329 т
- посев культуры 331
- Осмолярность, токсические вещества, влияющие на осмолярность 386 т
- Осмотический промежуток 117
- повышение, причины 117
- Осмотичность 116, 117
- нормальный и критический уровень содержания 116
 - определение 116
 - справочные данные 404 т
- Отек 253—257
- генерализованный (анасарка) 254—257, 256
 - нарушения, сопровождающиеся анасаркой 257 т
 - жидкость, вызывающая отек, получение пробы 235
 - местный отек 254, 255
- Отхаркивание 195
- Отхаркивание 195
- Панкреатит 246
- острый, диагностические признаки/исследования 411
 - рвота 198, 199
 - характерные особенности, причины и постановка диагноза 245 т
- Панлейкопения кошек, диагностические признаки/исследования 408
- Панлейкопения кошек, диагностические признаки/исследования 408
- инфекционная 61
- Панцитопения 59
- апластическая 59
 - токсические вещества, вызывающие панцитопению 386 т
- Параанальная железа, опухоли 373, «Цветной препарат 6Е»
- Паразитарные заболевания, анемия 56, 57, 61
- кожи, исследование образцов 327
- Паразиты крови 56, 57, 61, «Цветной препарат 1D»
- мазок фекалий 215, 216
 - рвота 197, 198
- Паралич, признаки, токсические вещества, вызывающие паралич 380 т
- Парасимпатическая нервная система, стимуляция, признаки, токсические вещества 380 т
- Парасимпатологические вещества 380 т
- Паратиреоидный гормон (ПТГ) 163, 164
- кальций 158, 159, 159
 - повышение или понижение содержания, причины 163, 164
- Парацетамол, лабораторные исследования 384—387
- источники 382 т
- Парвовирусная инфекция, диагностические признаки/исследования 411
- исследование фекалий методом ELISA 207, 208
 - Pelger-Huet инфицирование 78
 - патология 78, 79
- Парциальное давление кислорода 274, 275, 275 т
- в венозной крови 276
- Парциальное давление углекислого газа 275, 275 т
- Перегонка нефти, продукты, источники 381 т
- Перекручивание матки, вызывающее кровотечение из вульвы 301, 301, 302 т
- Переливание крови, при анемии 62
- Переходноклеточная карцинома, цитологическая диагностика 373
- Перикардиальный выпот, виды 251, 252
- транссудативный 251
 - экссудативный 251
- Перикардиоцентез 236, 237
- Перитонеоцентез 235
- Перитонит, химический, характерные особенности, причины и постановка диагноза 243 т
- асептический, рвота 199
 - инфекционный кошек, серологические тесты 344, 345
 - рвота 199
 - септический, диагностические признаки/исследования 411
- Печеночная энцефалопатия 219, 220
- Печеночный липидоз, диагностические признаки/исследования 409
- Печень, хроническое заболевание, анемия 59 т, 59
- Печень, цитологическое исследование 374, 375, «Цветной препарат 5Е»
- Печень 217—220
- изменения формы, методы диагностики 218
 - нарушения функции 217
 - увеличенная 218, 219, 219 т
 - уменьшенная 217, 218
- Пиелонефрит, постановка диагноза 126
- диагностические признаки/исследования 411
- Пиогранулематозное воспаление 361
- Пиометра 124—126
- диагностические признаки/исследования 412
- Пиретрин(ы), лабораторные исследования 391, 392
- источники 379 т
- Пиретроид(ы), лабораторные исследования 391, 392
- источники 379 т
- Пируваткиназа, недостаточность 57
- Пиурия 139, 140
- Пища, регургитация пищи 195—197
- Плазма, получение, на факторный анализ 103
- Плазмоклеточная миелома 83, 84
- Плазмы белки, определение 38
- нарушение содержания. (см. также *специфические нарушения*)
- Плевральный выпот, виды 246—251
- геморрагический 245, 251
 - злокачественный 250, 251
 - синдром краниальной поллой вены 250
 - транссудативный, модифицированный 248, 250

- хилезный 251
- чистый 248, 247
- экссудативный 250
- Пневмония, у доберман-пинчеров 80
- Подбор теста индивидуальный, по отношению к проведению стандартного набора тестов 17
- Поджелудочная железа, недостаточность, вызывающая нарушение пищеварения 204–206
 - диагностические признаки/исследования 411
 - трипсиноподобная иммунореактивность 212, 213
- Подсчет биохимических показателей, артефакты 104–106, 104, 105
- Пойкилоцитоз 38
- Полиартрит, диагностические признаки/исследования 411
- Полиурия-полидипсия 124–127
 - методы диагностики 125–127, 127
 - причины 124, 125 т, 125, 126
 - определение 124
- Полихромазия 37 «Цветной препарат 2D»
- Полицитемия, истинная 86
- Полицитемия 62, 63
 - абсолютная 62, 63
 - методы диагностики 63
 - относительная 62
- Половые железы, нарушения, дополнительные тесты 312, 313
- Полости тела, посев культур 382
- Поражение(я), локализация, при неврологических нарушениях 14, 15
- Портосистемные шунты, диагностические признаки/исследования 411
- Порфирурия, токсические вещества 386 т
- Последовательных разведений тест, при исследовании на бактериологическую чувствительность 332
- Потеря веса 231–234
 - методы диагностики 232
 - причины 321 т
- Почечная недостаточность, острая, диагностические признаки/исследования 412
 - приводящая к полиурии-полидипсии 126
 - хроническая, диагностические признаки/исследования 412
- Почечные каналы, цилиндры 142
 - влияющие токсические вещества 385 т
- Почки, действующие токсические вещества 384 т
- Почки, заболевание хроническое, анемия 59
- Предстательная железа, заболевание 308
- Прелейкемия 82
- Препараты (см. также специфические препараты и группы препаратов)
 - влияние на инсулин 167
 - вызывающие гиперкальцемию 201 т
 - вызывающие гиперлипидемию 202
 - вызывающие протеинурию 132 т, 133
 - гематологические дискразии 65, 60
 - мониторинг терапевтических доз 394–402
 - артефакты 396
 - взятие проб и условия проведения мониторинга 396–398
 - у нормальных здоровых мелких домашних животных 397 т
 - показания 394, 395
 - специализированные лаборатории 395, 396
 - ударная доза 396–398
 - изменение режима дозирования 398, 399
 - количество проб 398
 - некоторые препараты 399–402
 - стационарное состояние 396
 - время взятия пробы 398
 - на иммунофлюоресцентное окрашивание 294
 - на концентрации паратиреоидного гормона 163
 - на концентрацию тироксина 174 т
 - на концентрацию желчных кислот 229
 - на концентрацию калия в сыворотке 108
 - на концентрацию кальция в сыворотке 156
 - на концентрацию магния в сыворотке 162
 - на концентрацию натрия в сыворотке 112
 - на концентрацию фосфора в сыворотке 160, 161
 - на концентрацию хлорида в сыворотке 115
 - на результаты определения содержания газов в крови 118
 - на результаты теста стимуляции АСТН 188
 - на pH мочи 132
 - на содержание аланинаминотрансферазы 219, 219 т
 - на содержание аммиака в сыворотке 230, 231
 - на содержание белка и альбуминов в сыворотке 278, 279
 - на содержание билирубина в сыворотке 220, 222 т
 - на содержание глюкозы в крови 164
 - на содержание общего диоксида углерода, при оценке кислотно-щелочного состояния 121
 - на содержание плазменного кортизола 184
 - на содержание триглицеридов в сыворотке 172
 - на содержание холестерина в сыворотке 171
 - на титр антиядерных антител 289
 - на удельный вес мочи 132
- Препараты на предметном стекле, идентификационный номер пациента 352–354
 - приготовление 352, 353
 - высушивание мазков на воздухе 354
 - аспирация тонкой иглой 352, 353
 - воздействие формалина 354
 - неаспирационный метод 352, 353
 - образцы тканей 352, 353
- Препуций, бактериальная микрофлора 329 т
- Приборная реакция агглютинации, на бруцеллез 334, 335
 - на туляремию 335, 336
- Придатки яичек, обследование 308
- Примидон, мониторинг терапевтических доз 397 т, 401, 402
- Пробирочная реакция с преципитацией, на кокцидиодомикоз 337
- Прогестерон, при нарушении эстрального цикла 300, 301
 - бесплодие 309, 310
- Прокаинамид, мониторинг терапевтических доз 397 т, 402
- Протеинурия 132–134
 - методы диагностики 132, 133
 - причины 132 т, 133, 134
- Противоточный иммуноэлектрофорез, при бластомикозе 336
- Прототекоз 365
- Протромбиновое время 95, 95, 96
- Проэструс, вагинальные цитологические исследования 300 т
- Псевдогиперкалиемию 107
- Псевдогипонатриемия 112
- Псевдохилезный выпот 239
- ПТГ (паратиреоидный гормон) 163, 164
 - кальций сыворотки 159, 159
 - повышение или понижение содержания, причины 163
- Пузырчатка, вегетирующая, критерии диагностики 294 т
 - вульгарная, критерии диагностики 294 т
 - листовидная, критерии диагностики 294 т
 - эритематозная, критерии диагностики 204 т

- Пульсовая оксиметрия 276, 277
- Пятнистая лихорадка Скалистых гор, диагностические признаки/исследования 412
- серологические тесты 343, 344
- pH, при нарушении кислотно-щелочного равновесия 118
- крови, токсические вещества, влияющие на pH 385 т
 - мочи 131, 132
- Раздражающие вещества, источники 381 т
- Раковая кахексия 232–234
- Рвота кровавая 199
- Рвота содержимым желудка 197–199
- Рвота 197–201
- острая, причины 197 т
 - по отношению к регургитации 195
 - хроническая, причины 198 т
 - методы диагностики 200
 - кровавая рвота 199
- Реакция связывания комплемента, при кокцидиомикозе 337
- при гистоплазмозе 338
- Ревматоидный артрит, диагностические признаки/исследования 412
- Ревматоидный фактор, тесты 292, 293
- Регургитация 195–197
- по отношению к рвоте 195
 - хроническая, методы диагностики 196
- Режимы дозирования, изменения 398, 399
- Рентгенография грудной полости 267, 268
- носовой полости 264
 - трахеи 267, 268
- Репродуктивная система, нарушение(я) 298–313
- вагинальное цитологическое исследование 299, 299, 300 т
 - выделения из вульвы 301 т, 301, 302, 302, 303 т
 - гормональные нарушения 309, 310, 311, 312
 - дополнительные тесты 312, 313
 - исследование спермы 304, 304 т, 305, 306–308
 - методы диагностики 298, 299
 - молочных желез 303, 304
 - предстательной железы 308
 - яичек и придатков яичек 308
- Ретикулоцит(ы)
- анализ 46, 46, 47, 46 т
 - у кошек 47
 - скопления по отношению к отдельным ретикулоцитам 46 т
 - у собак 46, 47 т
- Ретикулоцитарный индекс 48
- подсчет 48 т
- Ретикулоциты, количество абсолютное 47, 48
- Ретикулоциты, реакция у собак 48
- у кошек 48, 49
- Ретикулоциты, скорректированное процентное содержание 48
- Ретикулоциты, скорректированный процент 48
- Ретракция сгустка крови, тест 94
- Риккетсия, инфекции, серологические тесты 341–344
- Ринит, бактериальный 333
- хронический 80
- Риноскопия 264
- Риноспориоз 364
- Ринотомия диагностическая 267
- Ринотомия, диагностическая 267
- Роговица, бактериальная микрофлора 329 т
- Родентицид(ы), антикоагулянтные, лабораторные исследования 387, 388
- источники 383 т
 - токсическое действие, диагностические признаки/исследования 412
- Роды, определение сроков 300
- Ротовая полость, бактериальная микрофлора 329 т
- Сахарный диабет, диагностические признаки/исследования 407
- исследования 168, 169
 - лечение инсулином, гипергликемия, методы диагностики 168
- Свертываемость, справочные данные показателей 403
- Свертывание, факторы, оценка 95, 95, 96
- токсические вещества, влияющие на факторы свертывания 385 т
- Свертывания время, активированное 96
- Свинец, лабораторные исследования 389–390
- источники 379 т, 280 т, 381 т
 - отравление диагностические признаки/исследования 410
- Сепсис, экссудаты в брюшной полости без признаков сепсиса 243 т, 244
- бактериальный 359, 360, «Цветные препараты 4В–4С»
- Септицемия, диагностические признаки/исследования 412
- Септические выделения, из вульвы 302, 302
- Септический перитонит, диагностические признаки/исследования 411
- Септический экссудат 237 т, 239
- Сердечно-сосудистая система, посев культур 328, 329
- токсические вещества, влияющие на сердечно-сосудистую систему 382 т
- Серома, цитологическая диагностика 374
- Сидеробласты 50
- Сидероциты 50
- Сине-зеленые водоросли, источники 380 т, 382 т
- Системная красная волчанка, критерии диагностики 294 т
- диагностические признаки/исследования 290, 291
- Скополамин, источники 380 т
- Скрытая кровь, в фекалиях 211, 212
- в моче 136–139, 137, 138
- Сперма, цвет 304 т, 304, 306
- здоровых собак, характерные особенности 304 т
 - исследование 304, 305, 307, 307
 - концентрация 306
 - методы 304–307
 - объем 304 т, 304–306
 - подвижность сперматозоидов 306
 - показания 304
 - щелочная фосфатаза 307
- Сперматозоиды, морфология 306, 307
- подвижность 306
- Спинномозговая жидкость, лабораторные исследования 315–321
- трудности 316
 - при токсоплазмозе 339–341
 - показания и противопоказания 315
 - интерпретация результатов 318–320, 319 т
 - внешний вид 316
 - загрязнение кровью 318
 - забор, возникающие трудности 316
 - другие определяемые элементы, определение содержания 320

- препараты, влияющие на спинномозговую жидкость 318
справочные данные 317 т
техника забора 315
цитологическое исследование 316, 317
- Спирты, источники 379 т
Споротрихоз 364
Справочные лаборатории 19
Справочные показатели, при лабораторных исследованиях 15–17, 16 т
Статистика, простая 13, 14
Стафилококковые токсины, источники 381 т
Ствол головного мозга, вызванные слуховые потенциалы 320, 321
Стволовые клетки, гемопоэтические, дифференциация 67, 67
Стоматозитоз, у миттельшнауцеров 58
Стресс, нейтропения 72, 73
Стрихнин, источники 379 т
Сульфадiazин, токсическое действие 60
Сурьма, источники 381 т
Суставы, воспаление, лабораторные исследования 253 т
Суставы, выпот 252, 253
 анализ, 253 т
 экссудативный 253
Суставы, заболевание невоспалительного характера, лабораторные исследования 253 т
Сфероциты 37, 37
Счетчик «Bayer H-1» 30, 31
Счетчик «Cobas Minos ST-Vet» 30
Счетчик «Coulter» 29, 30
Счетчик «Mascot Hemavet 3500», автоматический подсчет содержания ретикулоцитов 50
Счетчики клеток лазерные 30, 31, 31, 32
Сыворотка, биохимический состав 104–106, 104, 105
Сыворотка, вязкость 287, 288
Сыворотка, креатинин 151, 152
 несоответствие между азотом мочевины крови и креатинином, причины 150 т
Сыворотка, повышенная вязкость, причины 287, 288
Сывороточная трипсиноподобная иммунореактивность 212, 213
- Тахипноз, причины, приводящее к респираторному алкалозу 120 т
ТВГ (тиреотропинвысвобождающий гормон) тест 181, 182
Твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), фекалий, на парвовирус 207, 208
 на аспергиллез 336
 на бластомикоз 336, 337
 на боррелиоз 333, 334
 на бруцеллез 334, 335
 на вирус иммунодефицита кошек 345
 на вирус лейкоза кошек 346, 347
 на дирофиляриоз 347, 348
 на инфекционный перитонит кошек 344, 345
 на лептоспироз 335
 на пятнистую лихорадку Скалистых гор 343, 344
 на токсоплазмоз 339–341
 на трипаносомоз 341
 на чуму собак 344
Тельца Dohle 36
Тельца Хайнца 37, 49
 анемия 55
 у кошек 56
 у собак 55, «Цветной препарат 2В»
- Тельца Хауэлла-Джолли 37, 50
Теofilлин, мониторинг терапевтических доз 397 т, 402
Тест(ы) абсорбции, D-ксилоза 214
 глюкоза 213
 жир 212
Тестостерон, бесплодие 310
Тест-супрессии высокими дозами, низкими дозами 72 т, 72, 73
Тест-супрессии стимуляции АСТН 190, 190, 191
Тетания, послеродовая диагностические признаки/исследования 411
Тетания, послеродовая, диагностические признаки/исследования 411
Тимома 84
Тиреоглобулин, аутоантитела 179
 тиреоидный гормон 178, 179
Тиреоидный(е) гормон(ы), аутоантитела 179
 мониторинг терапевтических доз 397 т
 препараты, влияющие на концентрации 174 т
Тиреостимулирующий гормон (ТСГ), эндогенный, исходное содержание 178, 179
 тест 180, 181, 181
Тиреотропинвысвобождающий гормон (ТВГ), тест 181, 182
Тироксин (Т₄) 173–176
 аутоантитела 179
 в сыворотке, пониженное содержание, причины 174, 175, 175 т
 повышенное содержание, причины 175, 175 т
 причины, вызывающие изменение содержания 173, 174, 174 т
 нормальный уровень содержания 173
 свободный, пониженное содержание, причины 176–178
 повышенное содержание, причины 175, 176
 нормальный уровень содержания 177, 178
Тироксин, синдром снижения содержания причины 174 т
Т-лимфоциты, изменение соотношения 296
Токсикоз, клинические лабораторные исследования, результаты которых могут изменяться 385 т, 386 т
Токсикология, лабораторная диагностика 378–393
 выбор токсикологической лаборатории 383 т
 клинические лабораторные тесты, имеющие диагностическое значение 378, 383, 385 т, 386 т
 образцы 382, 383
 принципы 378, 379 т, 380 т, 381 т, 386 т
Токсические вещества (см. также специфические токсические вещества, например, парацетамол)
 гепатотоксины 382 т
 действующие на почки 384 т
 диагностика, лабораторные исследования 383–393
 действующие на кровь и костный мозг 383 т
 действующие на сердечно-сосудистую систему 382 т
 действующие на пищеварительную систему 381 т
 действующие на нервную систему 379 т, 380 т
Токсическое действие, эстрогена 60, 60
 антагониста витамина К 100, 101
 варфарина 100, 101, 413
 витамина D₃ (холекальциферола) 407
 родентицидов 412
 свинца 410
 сульфадiazина 60
 фенилбутазона 61
 фосфорорганических веществ 411
 этиленгликоля 408

токсоплазмоз 339—341, 366, 367
 диагностические признаки/исследования 413
 серологические тесты 339—341
 Тонкий отдел кишечника, избыточный рост бактерий, диа-
 рея 206
 Тонус 116
 Торакотомия 277
 Торакоцентез 236, 277
 Транссудат(ы), абдоминальные, модифицированные 240, 242,
 243—245
 чистые 240
 модифицированные 237, 240 т
 перикардиальные 251, 252
 плевральные, модифицированные 246, 247, 248—251
 чистые 247, 248
 чистые 237 т, 238
 Транстрахеальная аспирация, слизистогнойное воспаление
 268—270, 268, 269
 Транстрахеальная аспирация 268—270
 интерпретация результатов цитологического исследова-
 ния 269, 270
 показания 268
 проведение 268, 269
 Трахеобронхоскопия 271, 272
 Трахея, рентгенография, исследование 267, 268
 Треморогенные микотоксины, источники 379 т
 Триглицериды 171, 172, 172 т
 в сыворотке, справочные данные 404 т
 Трипаносомоз (болезнь Чагаса), серологические тесты 341
 Трипсиноподобная иммунореактивность
 Трихромовый краситель Сано 355
 Тромбиновое время 96
 Тромбоз 101
 Тромбопластиновое время, активированное частичное 95, 95
 Тромбоцит(ы), скопление 34
 анализ 91
 механизм остановки кровотечения 89 т
 морфология 34, 35, 91
 образование, дифференциация клеток 54, 54
 оценка 93
 подсчет 34, 91
 в мазках крови 101, 101
 пониженное содержание (см. *тромбоцитопения*)
 распределение 92, 93
 справочные данные 16 т
 средний объем 92, 93
 токсические вещества, влияющие
 на содержание 386 т
 Тромбоцитемия, эссенциальная 86
 Тромбоцитопения аутоиммунная, тесты 291, 292
 Тромбоцитопения 383 т
 аутоиммунная, диагностические признаки/исследования
 тесты 291, 292, 410
 инфекционная циклическая, серологические тесты 342,
 343
 определение 93
 методы диагностики 92, 93, 94
 признаки 89—90
 причины 93, 94
 Тромбоциты, количество 91
 определение, гематоцитометр 27, 28, 28, 28 т
 стабильность 102, 102
 Тромбоциты, скопление 92
 Тромбоциты, средний объем 91

Тромбоциты, функциональная способность, нарушение, ме-
 тоды диагностики 94 т, 94, 95
 ТСГ (тиреостимулирующий гормон), эндогенный, исходное
 содержание 178, 179
 тест 180, 181, 181
 Туляремия (кроличья лихорадка), серологические тесты 335,
 336
 Тучная(ые) клетка(и), образование, дифференциация кле-
 ток 67, 67
 кожные формы опухоли у кошек 373, 374
 лейкемия 86
 опухоли цитологическая диагностика 369, 373, 374, «Цвет-
 ные препараты 6А—6В»
 Угарный газ, источники 379 т
 Углеводороды, галогенизированные, источники 384 т
 источники 379 т
 Угнетение, признаки, токсические вещества, вызывающие
 угнетение 379 т
 Ураты аммония, аммиак в моче 142, 143 т
 Уремия 148
 Уробилиноген 136
 Утеровердин, в выделениях из вульвы 303
 Участки плаценты, субинволюция, вызывающая кровоте-
 чение из вульвы 301, 301 т
 Фагоциты, оценка 295, 296
 Фактор VII, недостаточность, результаты теста 96, 97
 Фактор VIII, молекулярный комплекс 99
 Факторный анализ, плазма для анализа 103
 Фекалии, исследование, на клостридиальный энтеротоксин
 208
 Cryptosporidium, обнаружение 216, 217
 Giardia, обнаружение 216, 217
 бактериальная микрофлора 292 т
 жир 208, 209
 нормальный уровень содержания 20
 исследование 272, 273, 272
 на токсоплазмоз 339—341
 крахмал 209, 210
 микроскопическое цитологическое исследование 211
 мышечные волокна 210
 парвовирус, ELISA 207, 208
 скрытая кровь 211, 212
 характер 207
 Фекалии, мазок на наличие паразитов 215, 216
 Фекалии, метод седиментации 216
 Фекалии, метод флотации 216
 Фекалии, мышечные волокна 210
 Фекалии, протеолитическая активность 210, 211
 нормальные значения 210
 Фекалии, содержащие слизь 207
 Фекалии, посев культур(ы) 208, 328
 Фенилбутазон, токсическое действие 61
 Фенобарбитал, мониторинг терапевтических доз 397 т, 401,
 402
 Фенотиозиновые антигельминтики, источники 383 т
 Фибрина, продукты расщепления, 98
 Фибриноген 38, 39
 Фибринолитическая система, механизм остановки кровоте-
 чения 89 т
 Фибробласты стромы роговицы (кератоциты) 37
 Фолат, в сыворотке 214, 215

Фосфаты, в сыворотке, токсические вещества, влияющие на содержание 386 т
Фосфор, в сыворотке 153, 160, 161
 нормальный и критический уровень содержания 160
 понижение содержания 161, 161 т
 повышение содержания 161, 161 т
 препараты, влияющие на содержание 160, 161
 справочные данные 404 т
 фон Виллебранда фактор 96
 фон Виллебранда болезнь 99, 100, 99
 по отношению к гемофилии А 100 т
Фосфорорганические инсектициды, лабораторные исследования 390, 391
Фосфорорганические соединения, токсическое действие диагностические признаки/исследования 411
Хилезный выпот 237 т, 239
 брюшной полости 244, 245
 грудной полости 250, «Цветной препарат 5В»
 диагностические признаки/исследования 407
 физическое исследование 238
Хлораты, источники 383 т
Хлориды, в сыворотке 115, 116
 артефакты 115
 нормальный и критический уровень содержания 115
 препараты, влияющие на содержание 115
 справочные данные 404 т
 токсические вещества, влияющие на содержание 385 т
Холагниогепатит, у кошек, диагностические признаки/исследования 407
Холекальциферол (витамин D₃), лабораторные исследования 392
 источники 382 т
 токсическое действие, диагностические признаки/исследования 407
Холестерин, в сыворотке 170, 171
 препараты, влияющие на содержание 171
 справочные данные 404 т
Холестерин, кристаллы в моче 143 т
Холинэстераза, ингибиторы источники 335 т
 используемые красители 354, 355, «Цветные препараты 4А, 4С, 4D, 5В, 5Е»
 используемые микроскопы 355–357
 используемые препараты на предметном стекле 352, 353, 352–354
 результаты 357–359
 некоторых этиологических факторов 363–367
 очага воспаления 359–363
 пролиферативных образований (опухоли) 367–372
 разные методы 351–357
«Холодного» гемагглютинаина болезнь 55
Центральная нервная система, посев культуры 329–330
 поражения 314, 315
Цервицит 303, 303 т
Цианид, источники 379 т
Циклоспорин, мониторинг терапевтических доз, 379 т, 401
Цилиндрурия 142
Цилиндры зернистые, в моче 142
Цинк, анемия 57
 источники 383 т
 лабораторные исследования 392, 393
Цинка фосфид, источники 379 т

Цирроз печени, диагностические признаки/исследования 409 т
Цирроз, печеночный, диагностические признаки/исследования 409
Цистин, кристаллы в моче 143 т
Цитауксзоноз 367
Цитологические препараты, методы исследования 357–359
Цитологическое исследование 351–376
 диагностическое 372–376
 ограниченные возможности 352
 результаты исследования 357, 357–376
 фекалий, микроскопическое 211
Цитрусовые масла, источники 379 т
Чедиака-Хигаши синдром 79
Чеснок, источники 383 т
Чихание 262 т, 262–264
Чума собак, вирусные включения 38, «Цветные препараты 2D–2E»
Чума собак, диагностические признаки/исследования 408
 клеточные включения 38, «Цветные препараты 2D–2E»
 серологические тесты 344, «Цветные препараты 2D–2E»
Шунты, портосистемные, диагностические признаки/исследования 411
Щелочи, источники 381 т
Щелочная реакция мочи, причины 131, 132
Щелочная фосфатаза сыворотки (SAP), повышение содержания, причины 225, 226, 226 т
 методы диагностики 227
Щелочная фосфатаза, справочные данные 404 т
 в семенной жидкости 307, 308
Щитовидная железа, функция, определение, диагностические рекомендации 175 т
ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), как антикоагулянт 25, 26
Эклампсия, диагностические признаки/исследования 408
Экспресс-метод агглютинации на стекле, на бруцеллез 334, 335
Экспресс-тесты 17
Экссудат, асептический 212 т
Экссудаты 237 т, 239
 брюшной полости 244, 245
 грудной полости 249, 250
 перикардиальный 251, 252
 признаки сепсиса 243 т, 244
 суставной 253
Эксцентроциты 55
Электрордиография 321
Электродиагностика, при мышечном заболевании 321
Электролиты (см. также специфические электролиты, например, натрий) 107–112
Электролиты, справочные данные по содержанию 404 т
Электрофорез белков 281
 нормальные значения 282 т
Электрофорез 281, 282, 283
 белков 281
 нормальные значения 282 т
 липопротеинов 172, 173
Электроэнцефалография 321
Эмиграция нейтрофилов, ткани 67–69

- Энтерит, рвота при энтерите 199
- Энтеропатия с потерей белка, диагностические признаки/исследования 411
 - диарея 207
- Энтеропатия, с потерей белка, диагностические признаки/исследования 207, 411
- Энтеротоксин(ы), клостридиальные, исследование фекалий 208
- Энцефалопатия, печеночная 219, 220
- Эозинопения 76
- Эозинофилия 76, 77
 - методы диагностики 77, 77, 78
- Эозинофилы, изменения, при лечении дексаметазоном 72 т
- воспаление 362, «Цветные препараты 6А–6В»
- транстрахеальная аспирация 268–270, 269
- справочные данные 16 т
- Эозинофильная лейкемия 85
- Эозинофильный выпот 240
- Эпидермальная инклюзионная киста, цитологическая диагностика 374
- Эпинефрин, высвобождение проходящий физиологический лейкоцитоз 73, 74
- Эпителиальные клетки, доброкачественные и злокачественные 368–370, 368
- Эритроидная регенерация, определение 46, 50
- анизоцитоз 50
 - базофильная зернистость 50
 - макроцитоз 49, 49
 - оценка ретикулоцитов 46, 47, 46–48, 48 т
 - полихромазия 49
 - сидероциты и сидеробласты 50
 - широта распределения гемоглобулина 50
 - широта распространения эритроцитов 50
 - ядерные эритроциты 50
- Эритроидный ряд, зрелость, в аспирате костного мозга 30, 30 т
- Эритролейкемия 86
- Эритромиелоз 86
- Эритромиелоз 86
- Эритрофагоцитоз 238
- Эритроцитные индексы 29
- Эритроциты, аплазия 59
 - аутоагглютинация 37, 38
 - в выпоте 238
 - индексы 29
 - кошек 37, 38
- морфология 36–38, 37
- нарушения (см. также специфические нарушения, например, *анемия*)
- образование, дифференциация клеток 67, 67
- оценка 36–38
- при вагинальном цитологическом исследовании 299, 300
- скопление 38, «Цветные препараты 1В–1F»
- собак 37
- фрагментация 38
- широта распространения 31, 5
- ядерные 50
- Эритроциты, количество абсолютное ядерных 29
- определение, гемоцитометр 27, 28, 28 т, 28
- справочные данные 16 т
- Эритроциты, средний объем, классификация анемий 50, 51
- определение 29
- Эритроциты, цилиндры в моче 142
- Эрлихиоз 100, 342
 - диагностические признаки/исследования 408
 - кошек, серологические тесты 342
 - собак 61
 - серологические тесты 342
- Эссенциальная тромбоцитемия 86, 87
- Эстрадиол 312
- Эстральный цикл, нарушенный 300, 301
 - мониторинг, вагинальное цитологическое исследование 299, 299, 300, 300 т
 - неправильные сроки вязки 301
 - сроки вязки, подготовка 300, 300 т
 - удлиненный, у хорьков 60
- Эстроген(ы), источники 383 т
- токсическое действие 60, 60
- Этиленгликоль, лабораторные исследования 388, 389
- источники 379 т, 384 т
- токсическое действие, диагностические признаки/исследования 408
- Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), как антикоагулянт 25, 26
- Этиловый спирт, источники 380 т
- Эфирные масла, источники 381 т
- Эякулята, посев 330
- Ядра, многообразие при злокачественном процессе 370–372,**
- «Цветные препараты 6В–6С»**
- Яички, обследование 308